**GRANULOMATÓZNÍ PLICNÍ PROCESY  
granulomatóza** = onemocnění, u něhož patří granulom k základním projevům nemoci

granulom se v plicní tkáni ale nachází mnohem častěji

granulomatózy:

s neznámou příčinou tvorby granulomů: sarkoidóza

Wegenerova granulomatóza

granulomatóza z Langerhansových bb (histiocytóza X)

Churgův-Straussové syndrom

se známou příčinou tvorby granulomů: tbc

pneumokoniózy

exogenní alergické alveolitidy

se současně přítomnou vaskulitidou: Wegenerova granulomatóza

syndrom Churgův-Straussové

nekrotizující sarkoidní granulomatóza

brochocentrická granulomatóza

**SARKOIDÓZA**

= systémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie

postihuje dospělé pacienty mladého nebo středního věku

často se projevuje jako oboustranná hilová lymfadenopatie, plicní infiltrace, oční a kožní léze

dále mohou být postižena: játra, LU, slinné žlázy, slezina, srdce, NS, svaly, kosti a jiné orgány

v granulomech není kaseifikační nekróza, může být přítomna drobná nekróza fibrinoidní s následnou resorpcí nebo vznikem centrální hyalinní fibrózy

epidemiologie:

více ženy (2:1), převaha nekuřáků

nejvyšší výskyt: 30-50 let, průměrný věk v ČR = 44let

může být u mladých žen po porodu (souvislost s ↓ hormonální aktivity navozené těhotenstvím)

celosvětový výskyt, častěji v chladném pásmu, méně často v tropických zemích a tam, kde je výskyt TBC

etiologie a patogeneze:

neobjasněná geneticky usměrněná abnormální imunitní reakce na neznámou noxu antigenní povahy, která je schopna dočasně perzistovat v tkáni

možné spouštěče: bakterie : M. tbc, atypická mykobakterie, Propionibacterium acnes, Rickettsia, Borrelia, Mycoplasma, EBV

anorganické látky: Al, Zr, minerální vlákna, Si, silikon, jíl, talek

organické látky: borovicový pyl, škob

role: genetiky, infekčního agens, toxických a alergizujících látek nebo autoimunitní reakce

účast prakticky všech složek humorální a buněčné imunity

epiteloidní granulom u sarkoidózy:

🡪 akumulace imunokompetentních buněk 🡪 distribuční změny v celém imunitním systému, v periferní krvi jsou pak obvykle sníženy T-lymfocyty (zvláště CD4 +)

aktivní fáze tvorby granulomu:

dominují T-lymfocyty a buňky monocyto-makrofágového systému

v pozdějších fázích se uplatňují fibroblasty

vzniká oligoklonální buněčná odpověď pod vlivem Th1 cytokinů

aktivované makrofágy se mění na epiteloidní a obrovské mnohojaderné buňky, u nichž převažují známky vystupňované sekreční činnosti, nachází se v nich asteroidní tělíska a Schaumannovy inkluze

v centru granulomu: akumulace aktivovaných pomocných CD4+ T-lymfocytů

v okraji: cytotoxické CD8+ bb.

ústřední cytosin při tvorbě granulomu = TNFα

Lymfocytární alveolitida u sarkoidózy:

je velmi charakteristická

převažují zdeCD4+ lymfocyty 🡪 proto ↑imunoregulačního indexu v bronchoalveolární tekutině ( často i extrémě)

následkem kompartmentalizované imunitní odpovědi bývá recipročně snížen imunoregulační index v krvi a je utlumena tzv. pozdní hyperemická reaktivita prokazovaná kožními testy (např. tuberkulinem). modulace granulomu 🡪 ve většině případů vede ke zhojení malou jizvou 🡪 v 10% - 20% aktivita zánětu neklesá 🡪 může dojít k progradující fibróze

klinický obraz:

**asymptomatický** (náhodně při RTG hrudníku)

**typický**: příznaky akutního nebo chronického syndromu systémové zánětlivé odpovědi = subfebrilie či horečka, únavnost, malátnost, hubnutí, alterace celkového stavu

**respirační příznaky**: dráždivý chronický kašel, dušnost výjimečně bolesti na hrudníku

**akutní sarkoidóza**

***Löfgrenův syndrom***

u febrilního pacienta: artralgie, event. polyartrický syndrom postihující nejčastěji talokrurální skloubení (bolestivý, teplý, lehce zarůžovělý, perimaleolární otok)

výsev nodózního erytému s predilekcí na bércích a kolem kotníků

bilaterální hilová lymfadenopatie zjišťovaná na RTG hrudníku

negativní kožní tuberkulinový test

může být přítomna konjunktivitida, uveitida a vysoká sedimentace

méně často: respirační příznaky – zánět DCD nebo HCD

akutní projev sarkoidózy = **sarkom v jizvě** (zčervenání a zduření starých jizev)

**chronická sarkoidóza**

trvá-li alespoň dva roky (ale často se těžko dá zjistit začátek)

Plíce: dušnost

neproduktivní kašel

bolesti na hrudníku

Horní dýchací cesty: dušnost

suchost sliznic

chrapot

bolest v krku

Oči: fotofobie

slzení

bolest

porucha vizu

zvětšení slzných žláz

slepota

uveitida, skleritida, konjunktivitida

Klouby, svaly: artralgie

artritida

myopatie

Nervový systém: parézy hlavových nervů (VII)

bolesti hlavy

parestézie

křeče

meningitida, encefalitida

paraparéza

Srdce: synkopy

poruchy vedení vzruchu

arytmie

městnavé srdeční selhání

Trávicí ústrojí: dysfagie

bolesti břicha

žloutenka

Lymfatický systém: zvětšení uzlin

hypersplenismus

Ledviny: nefrokalcinóza

nefrolitiáza

selhání ledvin

Endokrinní-matabolický systém: hyperkalcemie

hyperkalciurie

diabetes insipidus

diagnostika:

**laboratorní vyšetření** – málo specifické

↑ sedimentace erytrocytů a CRP, anémie typu chronických onemocnění a leukopenie s lymfopenií

může být ↑ sérově alkalické fosfatázy, hyperurikemie, vyšší kreatinfoskokináza

tvorba vitaminu D3 v granulomu 🡪hyperkalcemie a hyperkalciurie

sérové biomarkery: ACE, sérová koncentrace receptoru pro IL2, neopterin

**imunologické testy**

↑cirkulujících imunokomplexů, zmnožení gamaglobulinů, vč. nespecificky zvýšených protilátek proti některý virům, mykobakteriím, gliadinu nebo různých autoprotilátek (antinukleární protilátky, revmatoidní faktor)

imunoregulační index

= exprese CD4+/CD8+ na povrchu T-lymfocytů

snížen (0,8 až 1,0)

tuberkulinový kožní test – u 70% negativní

Kveimův test – dnes se již nepoužívá

**zobrazovací metody**

RTG hrudníku – určuje i stadia nemoci:

Stadium 0 🡪 normální nález u nemocných s mimoplicním postižením

Stadium I 🡪 bilaterální hilová lymfadenopatie – symetrické zvětšení hilových LU

Stadium II 🡪 bilaterální hilová lymfadenopatie spolu se změnami v parenchymu (oboustranná retikulonodulace, menší infiltráty nebo uzly nad 5 mm)

Stadium III 🡪 změny v plicním parenchymu bez zvětšení LU a bez známek fibrózy

Stadium IV 🡪 změny v plicním parenchymu mají charakter definitivní plicní fibrózy

HRCT – stanovení dg, posouzení aktivity onemocnění

reverzibilní: mnohočetné noduly , hlavně podél lymfatik, peribronchiálně a subpleurálně

zvýšení denzity (obraz mléčného skla)

ireverzibilní: neseptální linie a pruhy

distorze cév a bronchů

bronchiektázie

alveolární konsolidace

voštinovitá struktura

MRI – mimoplicní postižení: neurosarkoidóza

USG – hepatosplenomegalie, nefrolitiáza, uzliny

Thaliová scintigrafie – srdce

fluorescenční angiografie – zadní uveitida, poškození retiny

PET/CT

**funkční vyšetření plic**

často v normě

restriktivní porucha se snížením VC

snížení plicní difuze u 60% pacientů

**bronchoskopie**

překrvení sliznic, někdy nažloutlé uzlíky

rozšířená tracheální karina a kariny hilové (tlakem zvětšených uzlin)

**BAL** – bronchoalveolární tekutina (BALTe) 🡪20-40% lymfocytů, převažují aktivované (pomocné) CD4+

🡪 je výrazně zvýšený imunoregulační index

**Transbronchiální biopsie plic, perbroncihální punkce nitrohrudních uzlin, videoasistovaná torakoskopie a mediastinoskopie** 🡪 morfologické vyšetření, nález granulomu

**Biopsie** z jiných postižených orgánů

léčba: otázka, zda je vůbec nutná

sledování 6-12 měsíců u řady nemocných

**nesteroidní antiflogistika**, výjimečně **systémové kortikoidy** v nižší dávce po dobu 2-3 měsíců:

bolestivé projevy u nodózního erytému s polyartralgiemi

**kortikoidy** = lék volby

indikace:poruchy plicních funkcí

závažné mimoplicní léze

hyperkalcémie nebo hyperkalciurie

známky progrese nemoci

Léčba 6-24 měsíců

iniciální 0,5 mg/kg prednisonu denně🡪postupný pokles až na udržovací dávku (10 mg denně)

IF neúspěch: **antimalarika**, **imunosupresiva**, **cytostatika**, **inhibitory** **TNFα**

krajní řešení: **transplantace**

diferenciální diagnóza:

TBC

jiné plicní granulomatózy

jiné nemocí s granulomy v plicích

jiné intersticiální plicní procesy

jiná systémová onemocnění

jiné periferní lymfadenopatie (vč. lymfomů)

granulomatózní postižení jednotlivých orgánů (sicca syndrom, HIV infekce, hepatitidy, primární biliární cirhóza, malabsorpční syndrom, Crohnova nemoc, Peyronieho nemoc apod.)

nádory s granulomatózní reakcí (lymfomy, CA prsu)

náhodné nevysvětlené granulomy

prognóza:

sledování: 2 roky po spontánním vyléčení (50-60%, zhojení ad integrum)

3 roky od ukončení léčby (30-50%)

u progredujících a perzistujících forem (10-20%) – dlouhodobé sledování

úmrtnost = 2-5%

**WEGENEROVA GRANULOMATÓZA**

= chronická granulomatózní nekrotizující vaskulitida postihující horní a dolní respirační trakt a ledviny

méně často postižena kůže, klouby oči, srdce, PNS, CNS

Incidence: 8,5/1 milion obyvatel, vzestupná tendence, nejvíc v severní Evropě, Nový Zéland

postihuje všechny věkové kategorie, nejčastěji 40-60 let, lehce převládají muži

etiologie a patogeneze

nejasná

možnost genetické dispozice (případy výskytu nemoci u sourozenců)

vlivy vnějšího prostředí: respirační infekce, alergie, práce v zemědělství, v riziku křemičitého prachu, rozpouštědel

klinický obraz

**tři klinické formy:**

lokalizovaná – s postižením horních a /nebo dolních dýchacích cest

časná systémová

generalizovaná

u více než 90% - postižení HCD a DCD

postižení HCD: chronická rýma, chronická sinusitida, epistaxe, záněty středouší a porucha sluchu

postižení DCD: kašel, hemoptýza, bolesti na hrudníku, dušnost

u pětiny nemocných – postižení ledvin v iniciální fázi

diagnostika:

klinické příznaky

tvorba ANCA-protilátek, obsažených v primárních granulech neutrofilů, nejčastěji proti proteináze 3 (cANCA), méně často proti myeloperoxidáze (pANCA)

Radiologie:

výskyt nodulů, nehomogenních infiltrátů nebo ložiskových stínů – jsou často mnohočetná, bilaterální a s kavitacemi, pleurálními výpotky, stenózou trachey a průdušek

známky intraalveolárního krvácení s obrazem difuzní alveolární hemoragie

HRCT

BAL: tekutina se zbarvuje krví

v BALTe se prokážou při cytologii siderofágy (hemosiderinem vyplněné makrofágy)

Histologie – průkaz epiteloidních granulomů s různým podílem nekrózy + výskyt vaskulárních změn

vyšetření plicní tkáně získané torakoskopicky, torakotomicky nebo z transbronchiální biopsie

IF postižení ledvin:

renální biopsie – fokální až difuzní segmentální nekrotizující GN s hypoxemií a renální insuficiencí

laboratoř: zánětlivé markery, známky renální insuficience, pozitivita c-ANCA

Léčba:

dle závažnosti a rozsahu onemocnění

základ = cyklofosfamid (CFA) + kortikoidy

dlouhodobá profylaxe kotrimoxazolem – prevence recidiv zánětů HCD

blok TNFα – u pacientů refrakterních na indukční léčbu

**CHURGŮV-STRAUSSOVÉ SYNDROM**

velmi vzácné onemocnění, 2,4/1 mil. obyvatel = incidence, častěji muži

**tři fáze**:

1. alergické projevy, alertická rinitida s nosními polypy a bronchiálním astmatem

2. eozinofilie v krvi a tkáních, postižení respiračního systému

eozinofilní plicní infiltráty

pleurální výpotek charakteru exsudátu s vysokým počtem eozinofilů

možná eozinofilní gastroenteritida

3. systémová vaskulitida s projevy poškození jednotlivých orgánů

laboratoř: vysoká sedimentace

vysoká hladina IgE

anémie

pozitivní revmatoidní faktor

eozinofilie nad 1,5 x 109

ANCA (většinou p-ANCA, méně c-ANCA)

histologie: nekrotizující vaskulitida malých a středních cév

granulomy

infiltrace tkáně eozinofily

léčba: kortikosteroidy, obvykle v kombinaci s imunosupresivy

**GRANULOMATÓZA Z LANGERHANSOVÝCH BUNĚK**

vzácné onemocnění

bronchiolocentrický granulomatózní zánět s tvorbou cystických útvarů a uzlů

nejčastěji mladí dospělí, kuřáci (imunopatologická reakce na složky tabákového kouření – možná)

klinicky: námahová dušnost

diagnóza: HRCT

biopsie s průkazem X tělísek a pozitivitou S 100 proteinu

v BALTe jsou buňky s pozitivitou CD1a

značně variabilní průběh

léčba: výluka tabáku – u většiny zlepšení a stabilizace stavu, pokročilejší stadia – transplantace plic

**EXOGENNÍ ALERGICKÁ ALVEOLITIDA** (EAA, = hypersenzitivní pneumonie, alergická pneumonitida))

= primárně granulomatóza vyvolaná pozdní přecitlivělostí na exogenní antigen

= difuzní postižení plic

**etiologie**:

genetická predispozice

opakovaná inhalace: profesní expozice

časté antigeny: aviární proteiny, houby, termofilní bakterie, nízkomolekulární chemické sloučeniny, cukrová třtina

životní styl: vířivka, bazény s teplou vodou (hot-tub lung

**dělení**:

akutní EAA

4 – 8 hodin po intenzivní expozici antigenu

plísně

akutní dušnost, tlak na hrudi, suchý kašel

horečka, třesavky, bolest hlavy, atralgie, myalgie

subakutní EAA

pozvolný, plíživý průběh

pomalu progreduje kašel, námahová dušnost (ptát se na celý rok – když odjedou ze svého prostředí, tak prbl ustanou)

nerozeznané formy mohou vyústit do chronické formy 🡪 vznikají ireverzibilní změny na podkladě plicní fibrózy, které svými důsedky postupně vedou k Pstrannému srdečnímu selhání

chronická EAA

expozice

po několika letech se podobá IPF

**diagnostika**:

anamnéza: životní prostředí, pracovní expozice

fyzikální vyšetření:

tachypnoe, tachykardie, febrilie, oboustranný crepitus při plicních bazích

paličkovité prsty

RTG: záleží na fázi:

akutní: uzlíky 🡪 nodulace, miliární rozsev, zastření charakteru mléčného skla

subakutní: difuzní nodulace, spíše okrouhlé opacity

chronická: podoba IPF, retikulonodulace až voština

HRCT hrudníku

BAL: převaha CD81 lymfocytů

**diferenciální diagnostika:**

akutní EAA 🡪 infekční pneumonie, AIP nebo ARDS

subakutní EAA 🡪 sarkoidóza, disseminovaná tbc a jiné granulomatózy

chronická EAA 🡪 IPF, NSIP, plicní postižení při systémových nemocech

**terapie**: zamezit další expozici antigenu

kortikoidy – ve fázi granulace

po jednom měsíci by mělo nastat zlepšení, IF ne 🡪 pozvolna vysazovat

* *lymfoidní intersticiální pneumonie*
  + benigní onemocnění
  + difuzní infiltrace alveolárních sept lymfocyty a plazmatickými buňkami
  + často asociace s jinými celkovými chorobami (Sjögrenův sy, myasthenia gravis, SLE, perniciózní anémie)
  + vyskytuje se i jako neinfekční komplikace AIDS
  + *klinický obraz*
    - progresivní dušnost, kašel
    - vzestup teploty, artralgie
    - RTG: retikulonodulární stíny s maximem v dolních třetinách plicních polí
  + terapie: glukokortikoidy nebo cytostatika
  + prognóza: je možná regrese, ale je riziko přechodu do plicní fibrózy (voštinovitá plíce) nebo maligního lymfomu
* *plicní vaskulitidy*
  + vaskulitida – zánětlivý proces postihující cévy → může vést k jejich destrukci (nekróze) → ischemické změny v orgánech, které cévy zásobují
  + plíce jsou postiženy protože: mají rozsáhlou vaskulární síť, senzibilizující antigeny se dostávají do plic respiračním systémem a v plicích je velký počet vazoaktivních buněk
  + plicní onemocnění navozené vaskulitidou je heterogenní
  + prchavé nebo trvalé infiltráty, ložiska, tvorba granulomů nebo hemoragií, vznik plicní hypertenze
  + depozita imunokomplexů ve stěnách cév
  + *patogeneze*
    - spouštěcím mechanismem je infekce horních cest dýchacích
    - imunokomplexy spouštějí komplementovou kaskádu, včetně faktoru atrahujícího polymorfonukleáry
    - polymorfonukleáry infiltrují stěnu, uvolňují enzymy (elastázu, kolagenázu) → nekróza cévní stěny se vznikem autoprotilátek
    - protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA), antiendoteliální buněčné protilátky
  + postižení plic bývá u následujících vaskulitid: Wegenerova granulomatóza, sy Churgův-Straussové, překryvný polyangiitický sy
* *silikóza*
  + patří mezi profesionální plicní choroby
  + vzniká po protrahované expozici (10 – 20 let) prach, který obsahuje volný **oxid** **křemičitý** (SiO2)
  + postižení jsou zejména horníci rudných a kamenouhelných dolů, pracovníci v lomech, kameníci, tuneláři
  + *patogeneze*
    - působení SiO2 na alveolární makrofágy a polymorfonukleáry – v průběhu fagocytózy uvolňují kyslíkové radikály a chemotaktické a růstové faktory
    - → proliferace fibroblastů
    - následná plicní alterace je pak reparována formou lokální fibrózy
  + *klinický obraz a diagnostika*
    - dg na podkladě pracovní anamnézy a RTG obrazu
    - subjektivní obtíže: dušnost, kašel – až pozdní příznaky
    - RTG – nejdříve mnohočetná ložiska (**prostá silikóza**), v dalším průběhu splývají s přechodem do lokalizované plicní fibrózy (**komplikovaná silikóza**)
    - patognomonické jsou skořápkovité kalcifikace v lymfatických uzlinách
    - funkční vyšetření odpovídá rozsahu změn – od normálních hodnot až po výraznou restriktivní poruchu ventilace se sníženou plicní difuzí
    - mohou být i známky respirační nedostatečnosti
    - ve sporných případech nutná plicní biopsie
  + *terapie*
    - symptomatická
    - choroba progreduje i po vyloučení expozice
  + *zvláštní formy silikózy*
    - **akutní silikóza** – neobvykle rychlý, progresivní průběh
    - **Caplanův sy** – kombinace RA a mnohočetnými plicními ložisky antrakosilikózy
    - **silikotuberkulóza** – častá komplikace silikózy, dg se opírá o průkaz mykobakterií tbc
    - **smíšené silikózy** – vedle SiO2 přistupuje další agens – uhelný prach (antrakosilikóza), hliník (bauxitová pneumokonióza)