**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)