

INTERSTICIÁLNÍ PLICNÍ POSTIŽENÍ A SYSTÉMOVÁ ONEMOCNĚNÍ POJIVA [KAP. 6.10]

Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS

- Autor: MUDr. Martina Doubková, Ph.D.

Martina Doubková

ÚVOD

Systémová onemocnění pojiva (SOP), starším názvem kolagenózy, jsou heterogenní skupina imunologicky podmíněných zánětlivých onemocnění projevujících se multiorgánovým postižením. U pacientů se SOP bývá postižena jakákoli část respiračního ústrojí: dýchací cesty (bronchiektázie, bronchiolitidy, trachea s relabující polychondritidou, postižení hlasových vazů), pleura, plicní parenchym (intersticiální plicní procesy – IPP, difuzní alveolární krvácení, aspirační pneumonie, pneumonie/oportunní infekce, malignity), plicní cévní řečiště, dýchací svaly (bránice). IPP jsou heterogenní skupina převážně chronických nenádorových a neinfekčních onemocnění alveolů a intersticia. Fenotypy postižení plicního intersticia jsou nespecifické pro dané SOP a obvykle kopírují fenotypy idiopatických intersticiálních pneumonií (IIP). IIP jsou skupinou akutních, subakutních a chronických intersticiálních plicních nemocí charakterizovaných různým stupněm zánětu a různým stupněm plicní fibrózy. Postižení plicního intersticia v rámci SOP je nejčastěji přítomno u systémové sklerodermie (SSc), revmatoidní artritidy (RA), polymyozitidy/dermatomyozitidy (PM/DM), Sjögrenova syndromu (SS), systémového lupus erythematoses (SLE), smíšených chorob pojiva (MCTD – mixed connective tissue disease, Sharpův syndrom), nediferencovaných SOP (UCTD – undifferentiated connective tissue disease); u ankylozující spondylitidy (AS), vzácné relabující polychondritidy (RP) – i když dvě poslední jednotky dle revmatologického dělení do SOP nepatří. Frekvence výskytu IPP u SOP, klinický obraz, prognóza a odpověď na léčbu závisí na histopatologickém a/nebo radiologickém obrazu (akutní intersticiální pneumonie – AIP, běžná intersticiální pneumonie – UIP, nespecifická intersticiální pneumonie – NSIP, lymfocytární intersticiální pneumonie – LIP, obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií – BOOP/OP, deskvamativní intersticiální pneumonie – DIP, difuzní alveolární hemoragie – DAH, granulomatózní plicní postižení, fibrobulózní postižení a syndrom kombinované fibrózy a emfyzému – CPFE) a na typu SOP.

VÝZNAM AUTOPROTLÁTEK PRO DIAGNÓZU A PROGNÓZU IPP U SOP

Autoprotiátky u SOP vznikají proti vlastním orgánovým strukturám. Jejich detekce v případě nově diagnostikovaného IPP vyvolává podezření na systémovou nemoc pojiva s IPP, který někdy může být i prvním projevem SOP. U již diagnostikovaných SOP pak přítomnost autoprotiátek může předurčovat vývoj některého typu plicního postižení a jeho prognózu. Přítomnost antitopoizomerázy I (anti-Scl-70) u SSc je spojována s vývojem IPP a je častějším nálezem u pacientů s difuzním kožním postižením, nekoreluje však s tíží fibrózy. Anticentromerové protiátky jsou častěji spojeny s limitovanou kožní sklerodermií a plicním vaskulárním onemocněním (plicní arteriální hypertenze) a nebývají většinou spojovány s těžkou intersticiální plicní fibrózou. Výskyt IPP – PM/DM bývá přítomen u 73 % pacientů s pozitivitou antihistidyl-tRNA syntetázy (anti-Jo-1). Přítomnost protiátek anti-Jo-1 u pacientů s PM/DM znamená vyšší riziko IPP v rámci antisyntetázového syndromu. Projevy tohoto syndromu jsou IPP, teploty, artritidy, Raynaudův fenomén a zhrubělé, rozpraskané, radiální okraje ukazováčků na rukou („prsty mechanika“).

Laboratorní diagnostika a detekce autoprotiátek a jejich prognostický význam u jednotlivých SOP

Imunologická vyšetření zahrnují průkaz **antinukleárních protiátek ANA** s různými typy fluorescence (homogenní, granulózní, nukleolární, centromery aj.) a další typizaci antinukleárních protiátek (proti dvouvláknové jaderné deoxyribonukleové kyselině – ds-DNA, proti nukleozómům a histonům) a proti extrahovatelným jaderným antigenům ENA (anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La), anti-Sm, ribonukleoproteinu U1-RNP, anti-DNA-topoisomeráze Scl-70, anti-histidyl-tRNA syntetázy). Dále vyšetřujeme přítomnost **revmatoidního faktoru (RF)**, protiátky proti **cyklickému citrulinovému peptidu** (anti-CCP), anti-Mi-2, „lupus antikoagulans“, **antifosfolipidové protiátky**. Některé autoprotiátky jsou vysoce specifické a jsou součástí diagnostických kritérií. Základní panel vyšetřovaných autoprotiátek u SOP a detekovatelné protiátky u jednotlivých SOP uvádí tabulky 6.23, 6.24. Diagnostická kritéria nediferencovaného onemocnění pojiva uvádí tabulka 6.25.

- **Systémový lupus erythematoses (SLE)** – u SLE může být nalezeno více než 100 autoprotiátek. Protiátky ds-DNA a anti-Smith antigen jsou specifické pro SLE. Nebyla prokázána korelace plicního postižení se žádnou z autoprotiátek, i když v jedné studii byl popsán vztah anti-SS-A a chronické intersticiální pneumonitidy a U1-RNP a IPP.
- **Revmatoidní artritida (RA)** – nalézáme pozitivitu RF, ACPA – protiátky proti citrulinovým peptidům (anti-CCP – anticyclic citrullinated peptide, anti-MCV – antimutated citrullinated vimentin, fibrinogen), anti-hnRNP (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins antibodies). Hladina IgM RF byla signifikantně zvýšená u pacientů s RA a IPP. Anti-CCP byly prediktorem plicního postižení u RA.
- **Sjögrenův syndrom (SS)** – nacházíme pozitivitu anti-Ro (anti-SS-A) (anti-Sjögren's syndrome related antigen A) a anti-La (anti-SS-B). Obě autoprotiátky jsou prediktory plicního postižení.
- **Systémová sklerodermie (SSc)** – antitopoizomeráza I (anti-Scl-70) je asociována s plicní fibrózou. Přítomnost Scl-70 značí horší prognózu a ve 20–65 % se vyvine difuzní forma onemocnění. Protiátky proti centromerám se vyskytují u CREST syndromu (C – calcinosis, R – Raynaudův fenomén, E – porucha motility ezofágu, S – sklerodaktylie, T – teleangiektázie) u 60–80 % a jsou spojeny s plicní hypertenzí a jen vzácně s IPP. Anti-RNP (ribonucleoproteins antibodies): anti-U11/U12 RNP mají vztah k IPP. AECA (antiendothelial cell antibodies) se mohou vázat na fibroblasty a podílet se na vzniku fibrózy.
- **Dermatomyozitida/polymyozitida (DM/PM)** – anti-aminoacyl-tRNA syntetázy (anti-ARS) jsou detekovány u PM/DM a korelují s přítomností IPP. Mezi anti-aminoacyl-tRNA syntetázy patří: anti-Jo1 (histidyl-tRNA syntetáza), anti-threonyl (anti-PL-7), anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS a jiné t-RNA syntetázy. Přítomnost anti-SRP (anti-signal recognition particle): anti-7SL RNA znamená obecně špatnou prognózu a tyto pacienti mají nejkratší přežití. Pacienti s anti-Mi-2 jsou z hlediska mortality na stejné úrovni jako ti bez přítomnosti této autoprotiátky. Antisyntetázový syndrom je kombinací myozitidy, artritidy, intersticiálního plicního procesu, Raynaudova fenoménu, prstů mechanika, horečky a positivity některé z antisyntetázových autoprotiátek. IPP je častěji přítomno u pacientů s pozitivitou anti-Jo1, anti-PL12, anti-KS. U osob s pozitivitou anti-PL7 nebyla asociace s rozvojem rychle se zhoršujícího IPP. Anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) mají ze všech autoprotiátek nejintimnější asociaci s rapidně progredujícím plicním postižením intersticia u dermatomyozitidy, respektive především u amyopatické dermatomyozitidy. V 10–15 % případů může být DM/PM projevem paraneoplastického syndromu (karcinom ovarii, plic, kolorektálního karcinomu). Přítomnost anti-TIF-1 (transcriptional intermediary factor 1) je asociována v 50 % s tumorem.
- **Smíšené onemocnění pojiva (MCTD – mixed connective tissue disease)** je kombinací SLE/SSc/PM. Pozitivita anti-U1-RNP a anti-SS-A (anti-Ro52) má vztah k IPP.

PREVALENCE

Plicní postižení včetně IPP je častou příčinou smrti pacientů se SOP, zejména u SSc a PM/DM. Současná data ukazují, že přibližně 10 % pacientů s diagnózou intersticiální plicní fibrózy má ověřené SOP, z toho nejvíce pacientů tvoří ti s RA u 80 % pacientů, SSc u 14 % pacientů a PM/DM u 4 % pacientů.

U 15–20 % pacientů s RA je zjišťováno IPP. Až u 10 % případů je IPP první manifestací RA. U SSC je odhadovaná prevalence IPP 70–80 %. U jedinců s PM/DM je IPP jednou z hlavních extramuskulárních komplikací a je přítomno u 5–64 % pacientů v závislosti na použitých diagnostických metodách (skiagram hrudníku, výpočetní tomografie). U SS je odhadovaná prevalence IPP 5–20 %. U SLE je klinicky významné postižení popisováno v 1–15 %. U smíšených chorob pojiva charakterizovaných kombinací klinických projevů SLE, SSC, RA, PM/DM a protilátkami proti ribonukleoproteinu (U1-RNP) je prevalence IPP zjišťována až u 65 % pacientů. U nediferencovaných SOP, charakterizovaných klinickými příznaky SOP, ale nesplňujícími diagnostická kritéria žádného konkrétního SOP, je prevalence IPP odhadována na 10 %. U AS je plicní postižení popisováno v 1,3–15 % případů. Procentuální zastoupení výskytu IPP se liší dle provedené studie.

V posledních letech pozorujeme rostoucí prevalenci subklinických forem plicních postižení při SOP. Při nich prokazujeme jen mírné změny na HRCT hrudníku a/ nebo abnormální buněčný rozpočet při vyšetření bronchoalveolární tekutiny bez klinické symptomatologie. Tato skupina pacientů je stabilizována během delšího období sledování.

ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Etiologie IPP u SOP není zcela objasněna a dle klinického pozorování nekoreluje rozsah plicního postižení s postižením ostatních orgánů nebo aktivitou choroby. U SOP se pravděpodobně podílí na tkáňovém, a tím i plicním postižení **autoprotilátky**. Zkoumány jsou i další rizikové faktory, které přispívají ke vzniku IPP u SOP. Jednak vliv **genetické predispozice**, u SSC je popisována asociace s HLA II. třídy (hlavní histokompatibilní systém), HLA-DRB1*11, HLA DPB1*1301, u RA HLA-BRB1 0405, HLA B40, a rovněž vlivy **zevního prostředí**, jako je kouření, D-penicilamin, tryptofan, bleomycin, benzen, toluen či infekce.

Základním mechanismem vzniku plicního postižení u SOP je pravděpodobně autoimunitní reakce, která vede k tvorbě autoprotilátek zaměřených proti vlastním strukturám tělesných tkání se vznikem imunokomplexů. Proces může být vyvolán modifikací vlastních struktur, například zánětem, který vede ke ztrátě imunologické tolerance vůči takto pozměněnému antigenu. Není to ale jen mechanismus imunokomplexů podílejících se na vzniku IPP u SOP, protilátkami navozená cytotoxicita a buněčný typ přecitlivělosti se rovněž účastní na rozvoji plicního postižení u SOP. Pod vlivem cytokinů produkovaných buňkami zánětu dochází k nakupeň a proliferaci fibroblastů a k rozvoji plicní fibrózy.

DIAGNOSTIKA

Časná diagnostika plicního postižení u SOP je důležitá pro iniciaci léčby a její úspěšnost, protože plicní postižení může být v době začátku respiračních symptomů již nevratné. Diagnostika SOP a IPP bývá nezdánlivě problematická. Na diagnózu IPP u SOP má myslet i revmatolog, a to i přesto, že v diagnostických kritériích pro jednotlivé SOP chybí IPP (s výjimkou malých kritérií SSC). Pokud je spolu s plicní tkání postižena i pleura, svaly hrudního koše, klouby nebo i další orgány, pravděpodobně se jedná o IPP v rámci SOP. U každého pacienta s IPP je doporučeno pátrat po autoimunitních systémových příznacích a odebrat autoprotilátky (viz níže). Někdy je ale obtížné diferenciatně diagnosticky odlišit, zda se jedná o primární IPP v rámci SOP, nebo zda je obraz IPP dán polékovým postižením (viz www.pneumotox.com) při léčbě SOP nebo infekční komplikaci u imunokompromitovaného pacienta léčeného imunosupresivou. Setkáváme se i s tím, že IPP mohou předcházet systémové manifestaci SOP o několik měsíců nebo let s nutností pozdějšího překlasifikování původní diagnózy NSIP nebo UIP/IPF (idiopatická plicní fibróza) na plicní manifestaci SOP. Je pravděpodobné, že u signifikantní části osob s idiopatickou NSIP není dosud diagnostikováno SOP. Dalším úskalím diagnostiky SOP je existence tzv. frustních, okultních forem, u kterých nejsou plně vyjádřeny charakteristické systémové příznaky SOP. V neposlední řadě nesmíme opomenout, že IPP může být komplikací léčby základní choroby, methotrexátová pneumonitida byla pozorována u 0,5–12 % pacientů s RA léčených methotrexátem.

Klinické vyšetření

Podrobná anamnéza a fyzikální vyšetření je důležité pro stanovení diagnózy SOP vzhledem k jejich rozmanitým systémovým příznakům. Na SOP pomýšlíme tehdy, pokud nacházíme v klinickém obraze jednak kombinaci různých typů postižení téhož systému, nebo při současném zdánlivě nesouvisícím postižení různých orgánů a tkání. Je třeba pátrat po celkových příznacích nemoci (hubnutí, teploty, pocení), postižení kloubů, svalů, fotosenzitivitě, kožních eflorescencích, radiálních rýhách kolem úst, sklerodaktýlii, paličkovitých prstech, změnách na nehtech, teleangiektaziích, vazospastických fenoménech Raynaudové typu (akrohypotermie s akrocyanózou a hyperhidrózou na rukou), očních zánětech, recidivujících nekrotizujících aftózních stomatitidách, bolestech hlavy, opakovaných pleuritidách, suchosti sliznic, poruchách motility jícnu, podkožních kalcifikacích, chronických těžkých zánětech vedlejších nosních dutin, glomerulonefritidě v minulosti, dlouhotrvající nevysvětlené zvýšené sedimentaci erytrocytů, leukopenii, anemii, trombocytopenii, bolestivém zduření chrupavek nosu, ušních boltců, sternokostálních spojeních, prvních projevech onemocnění po porodu nebo potratu (tab. 6.26).

Běžnými **respiračními symptomy IPP u SOP** jsou dušnost a suchý kašel. Korelace mezi závažností IPP a tíží mimoplicního postižení u SOP nebyla zaznamenána. Poslechovým nálezem na plicích u intersticiální plicní fibrózy jsou bilaterálně bazálně krepitace. U pokročilého onemocnění je přítomna cyanóza, pravostranné srdeční selhávání, známky plicní hypertenze. Projevy plicní hypertenze (PH), které vznikají sekundárně u pokročilého plicního onemocnění, neodlišíme od těch, které vidíme u primární plicní hypertenze.

Laboratorní vyšetření

Laboratorní testy nejsou pro diagnózu SOP vysoce senzitivní a specifické, ale v kombinaci s klinickými nálezy mohou pomoci při diferenciatní diagnostice. Výjimkou jsou některé autoprotilátky, které zvyšují pravděpodobnost IPP a SOP. V případě DAH nacházíme anemii, většinou sideropenickou. Standardními testy jsou hematologická a biochemická vyšetření: sedimentace erytrocytů, kompletní krevní obraz, koagulační parametry, C reaktivní protein, složky komplementu, CD subpopulace lymfocytů, HLA znaky, kyselina močová, jaterní testy, urea, kreatinin, ionty, laktátdehydrogenáza, kreatinfosfokináza, sérové imunoglobuliny, vyšetření moči včetně proteinurie, clearance kreatininu a odpady iontů. Imunologická vyšetření zahrnují například průkaz antinukleárních protilátek ANA, protilátek proti extrahovatelným jaderným antigenům, přítomnost revmatoidního faktoru a protilátek proti cyklickému citrulinovému peptidu – podrobněji viz výše Laboratorní diagnostika a detekce autoprotilátek a jejich prognostický význam u jednotlivých SOP.

Předmětem výzkumu je význam zvýšených hladin různých biomarkerů (surfaktantového proteinu A, D, Krebs von der Lungen – 6, IL-6 a jiné) v séru jedinců s IPP a SOP. Senzitivita a specifita těchto markerů je ve vztahu k aktivitě plicního procesu dosud nejasná. Současně jsou popisovány zvýšené hladiny těchto sérových biomarkerů i u různých forem IPP.

Plicní funkční vyšetření

Plicní funkční vyšetření (PFV) je součástí nejen diagnostiky, ale i monitorace nemoci, prognózy a efektu léčby. Parametry plicních funkcí mohou poukázat na možnou přítomnost IPP dříve než skiagram hrudníku. Nejčastějším nálezem je restriční ventilační porucha, tedy snížení celkové plicní kapacity (TLC), vitální kapacity plic (VC) za zachování či zvýšení hodnoty FEV₁/FVC (poměr usilovné vitální kapacity za 1 sekundu a usilovné vitální kapacity), se snížením transfer faktoru pro CO (DL_{CO}) a snížením plicní poddajnosti. Arteriální krevní plyny jsou v klidu většinou v normě. U SSC reflektuje hodnota DL_{CO} závažnost a rozsah plicní fibrózy na HRCT hrudníku

více než jiné plicní funkční abnormality. Dawson se spolupracovníky ve své práci na souboru pacientů s RA zaznamenává předpovědní hodnotu redukováného DL_{CO} ve vztahu k progresi plicní fibrózy. Restrikční ventilační porucha s normálními hodnotami DL_{CO} se vyskytuje při oslabení dýchacích svalů nebo kostovertebrálního postižení, například při ankylozující spondylitidě. Bronchiektázie a obliterující bronchiolitida mohou vést ke vzniku obstrukční plicní ventilační poruchy. Osoby s BOOP/OP, například v rámci RA, mají buď normální parametry ventilace, nebo obstrukční ventilační poruchu v důsledku obstrukční bronchiolitidy.

Funkční zátěžové vyšetření (kardiopulmonální zátěžový test, šestiminutový test chůzí) může prokázat hypoxemii při zátěži (latentní respirační insuficience) a zvýšený alveolo–arteriální kyslíkový gradient. Spiroergometrie je navíc citlivým ukazatelem závažnosti intersticiálního i plicního postižení a dokáže odlišit funkční limitaci z příčin mimo plicní parenchym, tj. cévních (plicní arteriální hypertenze) či kardiálních.

Zobrazovací metody

Nálezy na skiagramu hrudníku a HRCT hrudníku závisí na typu IIP. Na skiagramu hrudníku často prokazujeme v raných stádiích nemoci převážně periferně bazálně retikulonodulární stíny. U DAH můžeme vidět oboustranně difúzně snížení transparence. U pokročilé choroby vidíme difúzní retikulonodulaci s redukcí plicního objemu a v terminální fázi voštinovitou plicí (honeycomb lung). Další změny zahrnují opacity mléčného skla (ground glass), apikalizace plicních hilů, hyperinflace, zesílení pleury, pleurální výpotky. HRCT hrudníku je senzitivnější metodou a umožňuje stanovit charakter, závažnost IPP, má význam v prognóze a monitoraci plicního postižení. Nejčastějším nálezem jsou retikulární opacity (nepravidelné lineární zastínění s cystickými formacemi nebo honeycombing) až retikulonodulace s cystami, distorze plicní architektiky, zmenšení objemu plic, mozaiková perfuze, konsolidace, noduly včetně tree-in-bud nebo vzácné voština. U postižení typu obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) nalézáme subpleurální dorzobazální retikulární opacity s žádným nebo minimálním zastoupením ground glass (opacity mléčného skla) nebo voštinovitou plicí jako projev terminální plicní fibrózy. U fibrotizující nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP) je vidět jiná distribuce fibrotických změn a prakticky není přítomna voština nebo jen minimálně. U BOOP/OP převažují na HRCT scanech splývající denzity typu mléčného skla. Plicní fibrózu v oblasti horních plicních laloků, zesílení pleury a tvorbu mycetomů vidíme například u AS.

U všech pacientů se SOP a dušností nebo abnormálním plicním funkčním vyšetřením (snížením DL_{CO} nebo arteriální desaturací během cvičení), zvláště pokud je nesouhlas s rozsahem plicního postižení na radiologickém nález, zvažujeme možnost plicní hypertenze. Četné studie potvrzují, že 10–20 % pacientů se SSC má plicní hypertenzi (PH), ta je častěji pozorována v nepřítomnosti klinicky významného IPP. Transtorakální echokardiografie je vhodnou screeningovou metodou v odhalení PH u všech pacientů se SOP.

Bronchoskopie

Bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL) a vyšetřením bronchoalveolární tekutiny (BAT) umožňuje vyšetření buněčných a nebuněčných elementů, které jsou přítomny na povrchovém epitelu bronchů a alveolů. Její význam spočívá v odlišení jiných klinických jednotek v rámci diferenciální diagnostiky, především infekce a malignity. Řada prací, zejména u SSC, se věnuje úloze BAL ve stanovení aktivity plicního procesu, prognóze a rozhodování o léčbě. Obvykle bývá přítomna smíšená alveolitida, kde převažují neutrofilie. Zvýšené bývají i eozinofily a mastocyty a usuzuje se, že tento nálezn je spojen s horší prognózou. Zatím pouze předmětem výzkumu je profil cytokinů ve vzorcích BAT. Kupříkladu u SSC–IPP je příznivější poměr mezi fibrogenními a antifibrogenními nebo protizánětlivými faktory (IL–12 a IL–10) než u UIP/IPF (idiopatická plicní fibróza).

U osob s IPP a SOP existuje skupina pacientů se subklinickou lymfocytární alveolitidou, s žádnými klinickými symptomy a negativním radiologickým nálezem. Není dosud zcela jasné, zda tato izolovaná lymfocytóza v BAT předurčuje vznik progresivní plicní fibrózy.

Plicní biopsie

Chirurgickou plicní biopsii u této skupiny chorob většinou neindikujeme. Fenotyp postižení u známého SOP je obvykle dobře definován HRCT. Biopsii indikujeme v případě rozpaků, kdy by byl v diferenciální diagnostice kupříkladu nádor, obvykle si pak můžeme vystačit s méně invazivní bronchoskopickou transbronchiální biopsií či kryobiopsií. Pro definitivní uzavření diagnózy SOP–IPP nám slouží multidisciplinární tým složený z radiologů, pneumologů a patologů, který by měl být součástí každého centra pro diagnostiku a léčbu IPP.

Histopatologický obraz SOP zahrnuje postižení dýchacích cest, alveolů, plicních cév, pleury a hrudní stěny. Jednotlivá intersticiální plicní postižení zahrnují: AIP, UIP, LIP, BOOP (OP), NSIP, DIP, DAH, granulomatózní plicní postižení, CPFE (tab. 6.27). V raných studiích byla za nejběžnější patologicko–anatomický obraz u IPP–SOP považována UIP. S lepší definicí jednotlivých histologických obrazů došlo k upřesnění nálezů a v několika případech byla UIP překlasifikována na NSIP. Ve studii Bours et al byla u 80 pacientů se SSC provedena plicní biopsie, u 62 z nich byla potvrzena NSIP a jen u 6 UIP. NSIP je rovněž nejběžnějším patologicko–anatomickým nálezem u PM/DM. U RA je větší zastoupení UIP než NSIP. Většina pacientů s RA a plicní fibrózou jsou mladší než ti s idiopatickou UIP. U SS pacientů můžeme pozorovat LIP, NSIP, UIP. Pacienti se SS mají zvýšené riziko lymfomů. U MCTD je hlavním histopatologickým příznakem NSIP. Tyto IPP v rámci SOP mají podobné radiologické a histologické charakteristiky jako jejich idiopatické formy, ale existuje mezi nimi signifikantní rozdíl v přežití.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Pacienti se SOP mají často kombinaci plicních změn. Diagnóza IPP při potvrzené diagnóze SOP je poměrně snadná. Pokud je ale plicní postižení první manifestací SOP, je diferenciální diagnostika široká a představuje vyloučení všech jiných difúzních intersticiálních plicních procesů. SOP, u kterých intersticiální plicní procesy mohou být jedinou či dominantní manifestací, a napodobovat tak chronickou IIP, jsou zejména PM/DM, SSC, RA, SS, MCTD a nediferencované onemocnění pojivové tkáně. V řadě případů jsme nuceni původní diagnózu IPF překlasifikovat na plicní manifestaci systémového onemocnění pojiva.

Udává se, že 15–20 % pacientů s chronickou IPP může mít frustrní (plně nevyjádřenou) formu SOP nebo se může SOP následně plně vyvinout. Homma se spolupracovníky sledovali 68 pacientů s IIP po dobu 1–11 let. U 13 osob (19 %) došlo v průběhu sledování k vývoji SOP. Nediferencované onemocnění pojiva mají rysy několika SOP, ale nespĺňují kritéria jednotlivých SLE, SSC, PM/DM, SS (viz tab. 6.25, 6.27). Překryvné syndromy splňují kritéria dvou nebo více SOP. **Intersticiální pneumonie s autoimunitními rysy** (IPAF – interstitial pneumonitis with autoimmune features) zahrnují jak pacienty s IPP při nediferencovaném onemocnění pojiva, tak skupinu pacientů s IPP, kteří nespĺňují diagnostická kritéria systémové choroby pojiva, a přesto vykazují známky autoimunitního onemocnění.

Proč je u pacientů s IPP nutné pátrat po SOP? Na přesné a včasné diagnóze závisí její léčba, prognóza a možné další specifické komplikace. Vzhledem k systémovému postižení u SOP je třeba pátrat po postižení dalších orgánů (srdce s perikardiálními výpotky a plicní cévy u sklerodermie, malignity u PM/DM, postižení ledvin u SLE). V neposlední řadě je nutné myslet na plicní komplikace navozené léčbou základní choroby (cytostatika – methotrexát, soli zlata, penicilamin, sulfasalazin, rituximab).

KOMPLIKACE

Plicní postižení včetně intersticiální plicní fibrózy se stává významnou příčinou smrti pacientů se SOP. V pokročilých stádiích intersticiálního plicního postižení dochází k pravostrannému přetížení srdce s jeho selháním. Pacienti na imunosupresivní léčbě jsou ohroženi infekcemi. Další komplikací jsou léky používané v léčbě SOP (viz výše). U PM/DM nebo Sjögrenova syndromu je pozorován vyšší výskyt nádorových onemocnění. Možnou komplikací dlouhodobě probíhajících SOP, zejména RA, je amyloidóza.

LÉČBA

Konsensuální doporučení terapie IPP-SOP jsou nedostatečná z důvodu chybění velkých randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií (kromě studie s CF u sklerodermie). Kauzální léčba intersticiální plicní fibrózy při SOP neexistuje. Lepší léčebné odpovědi je dosaženo tehdy, pokud je terapie zahájena včas, než dojde k pokročilému rozvinutí ireverzibilní plicní fibrózy (primárně fibrotizující UIP, fibrotizující NSIP). Na vytvoření terapeutického plánu by se měl podílet revmatolog i pneumolog. Obecná doporučení léčby jsou uvedena v tabulkách 6.28 a 6.29.

Kdy bychom měli zahájit léčbu SOP-IPP? Na rozhodnutí o zahájení léčby mají vliv tyto okolnosti:

- trvání systémového onemocnění v délce kratší než 4–5 let, v této době je vyšší riziko vzniku a progresu plicního postižení
- stupeň plicního postižení v závislosti na hodnotách plicních funkčních testů a jejich vývoji, zejména DL_{CO} , a HRCT nálezu (predominance zánětlivého plicního postižení)

Jaké léčebné postupy jsou používány? V klinické praxi obvykle používáme podobné léčebné režimy u všech typů IPP a SOP, kombinace glukokortikoidů (GK; prednison – PR) a imunosupresiv. V úvodu se jedná o terapii indukční, na kterou navazuje pokračovací. Dle doporučení Britské hrudní společnosti (BTS) z roku 2008 sestává léčba SSc a IPP většinou v kombinaci nízkých dávek GK (10 mg/den) a/nebo cyklofosfamid (CF, orálního či intravenózního). Vyšším dávkám GK nad 10–15 mg se vyhýbáme pro riziko vzniku sklerodermické renální krize. Pro většinu ostatních SOP a IPP jsou doporučovány jako iniciační terapie orální GK v denní dávce 0,5–1 mg/kg po dobu čtyř týdnů s postupným pomalým snižováním během tří měsíců na udržovací dávku 5–15 mg denně. Obvykle v kombinaci s imunosupresivem, nejčastěji s CF v denní dávce 1,5–2 mg/kg perorálně (maximální denní dávka je 150 mg) nebo častěji intravenózně v pulzech 500–1000 mg/m²/měsíc (obvyklá dávka 500–1000 mg CF). S ohledem na toxicitu je preferováno intermitentní intravenózní podání. Místo CF můžeme použít spolu s GK i azathioprin (AZA) v denní dávce 100–150 mg denně, s výjimkou velmi závažných a progresivních onemocnění, a vždy v kombinaci s kortikoidy. Ve většině případů ale podání AZA indikujeme jako následnou léčbu po indukční terapii CF. AZA má méně nežádoucích účinků než CF (suprese kostní dřevě, hepatotoxicita, kancerogenita), ale je pravděpodobně méně účinný než CF, což potvrdila jedna provedená randomizovaná studie u SSc-IPP (ve skupině s AZA byl větší pokles FVC a DL_{CO} oproti skupině s CF). U fulminantních stavů jsou obvykle používány velké dávky kortikosteroidů v pulzním intravenózním režimu (1 g methylprednisolonu tři dny po sobě) samostatně nebo v kombinaci s dalším imunosupresivem (cyklofosfamid). Nicméně jasné doporučení pro akutní exacerbace IPP neexistují.

Pro SSc a IPP v doporučeních EULAR (The European League Against Rheumatism) není žádné univerzální dávkovací schéma podání CF doporučeno. Každé pracoviště používá jiné a my používáme protokol intravenózního podání CF 10 mg/kg měsíčně nebo 500 mg/m² (6–12 pulzů). Pokud i přes tuto léčbu dochází ke zhoršení klinickému a/nebo funkčnímu a/nebo v zobrazovacích metodách, pak je namísto vyzkoušet alternativu s minimálně stejnou účinností jako CF a to je mykofenolát mofetil (MMF) v dávce 1,5–3 g/d nebo rituximab (anti-CD20 monoklonální protilátka) v dávce 1000 mg D1 a D15 a následně 1 g každého půl roku (tzv. revmatologický režim, který preferujeme na našem pracovišti; nebo v hematologickém režimu 375 mg/m² týdně po dobu měsíce, pak po půl roce). Pokud je přítomný klinický efekt indukční terapie nízkými dávkami GK + CF, je možné přejít v udržovací terapii na GK + AZA. U pacientů se SS často převažuje postižení plicní fibrózou nad zánětlivými změnami, proto je vhodná léčba tzv. antifibrotiky zabraňujícími progresi dalšího vazivovatění plicního parenchymu. Slibným lékem u SSc se v tomto případě jeví nintedanib, inhibitor tyrosinkinázových receptorů. Běžně je indikován pro pacienty s idiopatickou plicní fibrózou jako primárně fibrotizujícím onemocněním. U pacientů užívajících tento lék v dávce 2× 150 mg perorálně (+ prednison a/nebo MMF či methotrexát) byl pozorován menší roční pokles plicních funkcí (FVC o –52,4 ml ve skupině s nintedanibem oproti –93,3 ml ve skupině s placebem; nebyl vliv na plicní difuzi) v čase oproti placebo. Po dobu studie neměl nintedanib efekt na žádné další postižení v rámci SSc. Další antifibrotikum, které je nyní pod klinickým zkoušením u SSc, je pirfenidon. V případě progresu závažného orgánového postižení může být zvažována autologní transplantace kmenových buněk, která je ovšem spojena s periprocedurální mortalitou. U SSc doporučujeme léčbu u pacientů s respiračními příznaky a recentní diagnózou SSc. A to proto, že většina IPP-SOP se vyskytuje v rozmezí 2–5 let od stanovení diagnózy SOP. Další indikací léčby je nízké FVC a/nebo $DL_{CO} \geq 20\%$ plicního postižení na HRCT hrudníku; progresu plicních funkčních parametrů v čase.

U pacientů s PM/DM a IPP je dle BTS jako iniciační léčba doporučován orální prednison v denní dávce 0,75–1 mg/kg spolu s CF nebo jiným imunosupresivem. Nicméně neexistuje žádná randomizovaná placebem kontrolovaná studie. V případě progresu při monoterapii kortikoidy nebo při nutnosti vysokých dávek GK je možné přidat další imunosupresiva: mykofenolát mofetil, již zmiňovaný cyklofosfamid, azathioprin, cyklosporin, methotrexát, rituximab, tacrolimus (imunosupresivum ze třídy makrolidů a inhibitor kalcineurinu).

U pacientů s RA a IPP nejsou v současné době k dispozici výsledky žádných randomizovaných placebem kontrolovaných studií a chybí všeobecně akceptovatelná doporučení pro vyhledávání a léčbu RA-IPP. Obecně je doporučeno především tyto pacienty sledovat a při zahájení léčby se řídit klinickým stavem, vývojem nemoci v čase a posouzením benefitu léčby s rizikem jejich možných komplikací. Nejvíce dat z retrospektivních studií se týká kombinace systémového kortikosteroidu a azathioprinu, mykofenolátu, cyklofosfamidu nebo rituximabu. U léčby methotrexátem, leflunomidem a inhibitory TNF α je riziko pneumotoxicity. Další nekonvenční léky pro léčbu RA zahrnují tocilizumab (monoklonální protilátka proti receptoru IL-6), abatacept (CTLA-4 fúzní protein), ale indikace pro RA-IPP není jednoznačně doporučena a efekt na IPP není zcela objasněn. Prokážeme-li přítomnost PH, máme k dispozici specifickou léčbu namířenou na plicní hypertenzi a warfarinaci.

U SLE-IPP jsou opět základní terapií kortikoidy buď v pulzním režimu, nebo perorálně dle klinického stavu. Ke kortikoidům je možno přidat cyklofosfamid, mykofenolát mofetil a eventuálně rituximab. CF se aplikuje ve dvou režimech – buď nízké dávky s nižší toxicitou (i.v. 500 mg CF à 14 dní), nebo ve stejné účinnosti podané CF 0,5–1 g/m² à 1 měsíc. MMF se obvykle podává v dávce 2–3 g/den na šest měsíců. Následná udržovací terapie zahrnuje azathioprin, methotrexát, leflunomid, MMF.

U SS-IPP jsou lékem volby kortikoidy, azathioprin, cyklofosfamid, methotrexát, popřípadě rituximab.

Z dalších nekonvenčních léků jsou zkoušeny nebo byly zkoušeny imatinib, bortezomib, dabigatran, abituzumab, pomalidomide, ale bez velkých úspěchů nebo je zapotřebí dalších studií k potvrzení nebo vyvrácení jejich účinnosti a jejich bezpečnosti na IPP.

Narůstající prevalence subklinických forem intersticiálních plicních postižení u SOP nás staví před rozhodnutí, jak a zda tyto pacienty léčit. Rozhodnutí léčit tyto subklinické formy, dle některých autorů, by mělo záviset na míře plicního funkčního postižení. Pokud je plicní funkční postižení mírné, nezahajujeme léčbu a sledujeme nemocného v 3–6měsíčních intervalech. Nezahajujeme léčbu, pokud má pacient na HRCT hrudníku jen diskrétní postižení anebo zjistíme abnormální

diferenciální rozpočet v BAT. Léčbu bychom měli zahajovat tehdy, pokud prokážeme středně těžké plicní funkční postižení nebo během sledování pozorujeme zhoršení plicních funkčních parametrů.

Pokud je IPP pokročilá a vyvine se respirační nedostatečnost, je indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT). I když na rozdíl od chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) chybí data potvrzující, že DDOT zlepšuje přežití pacientů s IPP a chronickou hypoxemií. V konečném stadiu onemocnění je zvažována i transplantace plic, ale není vždy možná, závisí na komorbiditách a na charakteru a tíži systémového postižení. Pokud je SOP v remisi a není postižení srdce (srdeční arytmie) a ledvin (nestabilní ledvinové funkce v posledních třech měsících), digitální ulcerace, aktivní zánětlivá myopatie, pokud není významný gastroezofageální reflux bez odezvy na léčbu či patologicky změněný polykací akt (vysoké riziko aspirací), mohla by být transplantace plic zvažována.

SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ

Kontroly pacientů s IPP-SOP by měly probíhat ve 3–6–12měsíčních intervalech. Nejlépe na spádových plicních ambulancích nebo v centrech pro diagnostiku a léčbu IPP. Frekvence kontrol závisí na typu postižení a na typu SOP. Například u SSC, pokud nejsou v úvodu známky IPP, stačí provést vstupní klinické a plicní funkční vyšetření (spirometrie, pletysmografie, plicní difuze, krevní plyny) a pak za 6–12 měsíců po dobu 3–5 let od začátku onemocnění a poté každý rok. Pokud je přítomno IPP v rámci SSC, pak provádět klinická vyšetření v 3–4 měsíčních intervalech. Jako progresse je hodnocen pokles FVC o 10 % a/nebo DL_{CO} o 15 % oproti předešlé kontrole. Pravidelná vyšetření zahrnují: klinický náález, zobrazovací metody (skiagram hrudníku nebo HRCT hrudníku), komplexní plicní funkční vyšetření (spirometrie, pletysmografie, plicní difuze, krevní plyny eventuálně saturace kyslíkem), některý z ukazatelů aktivity onemocnění (autoprotilátky, CRP) nebo nežádoucích účinků léčby (krevní obraz, biochemie).

PROGNÓZA

Prognóza intersticiální plicní fibrózy u této skupiny onemocnění je závislá na stadiu IPP, rozsahu intersticiální plicní fibrózy na HRCT hrudníku, závažnosti plicního funkčního postižení a komplikujících faktorech (plicní infekce, postižení cév PH). Neexistuje léčba, která by dokázala účinně zvrátit fibrózu plicní tkáně. Data potvrzují, že většina pacientů s IPP u SOP žije déle než deset let od stanovení diagnózy a má efekt imunosupresivní léčby na průběh IPP a plicní funkce ve srovnání s UIP/IPF. I v případě SOP může dojít k tzv. akutním exacerbacím, které vidíme u UIP/IPF. Jednotlivé histologické typy intersticiálních plicních postižení (UIP, NSIP a jiné) u SOP mají menší prognostickou výpovědní hodnotu než u idiopatických intersticiálních pneumonií. Ve studii Park et al nebyl u pacientů se SSC zjištěn signifikantní rozdíl v prognóze mezi UIP-SSc a NSIP-SSc, ale u pacientů s UIP-SOP byla zjištěna horší prognóza než u UIP/IPF navzdory stejným histopatologickým nálezům. V práci Flaherta et al byla srovnávána prognóza IPF a UIP/SOP. Prognóza UIP/SOP byla lepší ve srovnání s UIP/IPF, protože u skupiny jedinců se SOP bylo zaznamenáno histologicky méně fibroblastických fokusů. Je možné, že na lepší prognóze v této studii měl vliv časný záchyt IPP u SOP. Ve studii Lee et al byla u pacientů s RA zaznamenána horší prognóza u UIP než u NSIP. Ve studii Wells et al byla srovnávána prognóza a přežití na souboru 205 pacientů s IPF a 68 pacientů s intersticiální plicní fibrózou a SSC. Prognóza a přežití byly lepší u pacientů se SSC než u IPF. Ve studii Yoshinouchi et al byl pozorován rozdíl v prognóze pacientů s UIP-RA a u UIP-IPF na základě odlišného charakteru myofibroblastů podílejících se na vzniku plicní fibrózy a přítomnosti S-100 (protein 100% solubilní v amonium sulfátu při neutrálním pH) pozitivních dendritických buněk. Ve studii Bouros et al bylo analyzováno zastoupení jednotlivých histologických typů intersticiální plicní fibrózy u SOP a jejich vztah k prognóze. Prognóza IPP byla závislá na závažnosti nemoci v době diagnózy a na vývoji DL_{CO} v čase více než na patologickoanatomickém obrazu. V pětiletém přežití byl malý rozdíl mezi NSIP a UIP.

ZÁVĚR

Plicní intersticiální postižení je běžnou komplikací u pacientů se SOP, ale u mnoha z nich patologický plicní proces probíhá bez klinických projevů (subklinicky). Vzhledem k tomu, že IPP je častou příčinou smrti u pacientů se SOP, je potřeba co nejčasněji odhalit přítomnost plicní fibrózy. Myslet na IPP-SOP by měli nejen pneumologové, ale i revmatologové.

LITERATURA

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(2 Pt1):646–64.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(2):277–304.
3. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siakafas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular disease associated with interstitial lung involvement. Eur Respir J. 2009;33(4):882–96.
4. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2011;38(6):979–82.
5. Bodolay E, Szekanez Z, Dévényi K, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). Rheumatology. 2005;44(4):656–61.
6. Bonela F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35(2):181–200.
7. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet. 1992;340(8822):741–5.
8. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SSA(Ro) antibodies. J Rheumatol. 1989;16(4):479–81.
9. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(12):1581–6.
10. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British thoracic in collaboration with the thoracic society of Australia and New Zealand and the Irish thoracic society. Thorax. 2008;63(Suppl 5):1–58.
11. Cavaagna L, Nuño L, Scirè CA, et al. AENEAS (American, European Network of Antisynthetase Syndrome) collaborative group. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. Medicine (Baltimore). 2015;94(32):e1144.
12. Cohen JM, Millier A, Spiera H. Interstitial pneumonitis complicating rheumatoid arthritis. Sustained remission with azathioprine therapy. Chest. 1977;72(4):521–4.
13. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J. 2012;39(3):661–8.
14. Costabel U. Ask the expert — diffuse interstitial lung disease. Breathe. 2007;4:165–71.
15. Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? Eur Respir J. 2006;28(5):893–896.
16. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. Respirology. 2016;21(2):245–58.
17. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. Thorax. 2001;56(8):622–7.
18. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2002;61(6):517–21.
19. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. N Eng J Med. 2019;380(26):2518–28.
20. Doubková M, Skříčková J. Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva. Stud Pneumol Ptiseol. 2013;73(2):76–83.

21. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):958–65.
22. Fisher A, Brown KK, Du Bois RM. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40(5):640–6.
23. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Dostupné z: www.ers-education.org/guidelines.aspx.
24. Flaherty KR, Colby TV, Travis WD. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1410–5.
25. Groen H, Ter Borg EJ, Postma DS, et al. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med.* 1992;93(6):619–27.
26. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Mathushita T, et al. Common and distinct of clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One.* 2013;8(4):e60442.
27. Hill MB, Phipps JL, Cartwright RJ, et al. Antibodies to membranes of endothelial cells and fibroblasts in scleroderma. *Clin Exp Immunol.* 1996;106(3):491–7.
28. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration.* 1995;62(5):248–51.
29. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology.* 2010;49(9):1726–33.
30. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962–70.
31. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the EuroLupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121–31.
32. Jee AS, Corte TJ. Current and emerging drug therapies for connective tissue disease-interstitial lung disease (CTD-ILD). *Drugs.* 2019;79(14):1511–28.
33. Kinder BW. Interstitial lung disease with autoimmune features. In: Cordier JF (editor). *European respiratory monograph. Orphan lung diseases.* Plymouth, UK: Latimer Trend & Co.Ltd; 2011. p. 104–17.
34. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, et al. Interstitial lung diseases in collagen vascular disease. *Eur Respir J.* 2001;32(Suppl):69–80.
35. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2005;127(6):2019–27.
36. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* 1991;70(6):360–74.
37. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ.* 2016;352:h6819.
38. Matteson EL, Bongartz T, Ryu JH. Open-Label, Pilot Study of the Safety and Clinical Effects of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Pneumonia. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases.* 2012;2:53–8.
39. Meloni F, Caporali R, Marone BA, et al. BAL cytokine profile in different interstitial lung diseases: a focus on systemic sclerosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21(2):111–8.
40. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(6):523–9.
41. Mimori T, Nakashima R, Shida N, et al. Interstitial lung diseases in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(3):264–74.
42. Nadashkevich O, Davis P, Fritzer M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):205–12.
43. Nicholson AG, Colby TV, Wells AU. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patient with connective tissue disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19(1):10–7.
44. Papiiris SA, Kagouridis K, Bouros D. Serologic evaluation in idiopathic interstitial pneumonias. *Curr Opin Med.* 2012;18(5):433–40.
45. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006;130(5):1489–95.
46. Park JH, Kim DS, Park I-N, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia. Idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):705–11.
47. Saunders P, Tsiopouri V, Keir GJ, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):275.
48. Self SE. Autoantibody testing for autoimmune disease. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):415–22.
49. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(12):2106–13.
50. Smallwood DM, Wells AU, du Bois RM. Collagen vascular diseases and associated complications. In: Baugman RP, du Bois RM, Lynch JP, et al (editors). *Diffuse lung disease. A practical approach.* 1st ed. London: Arnold; 2004.
51. Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, et al. Clinical features and outcome of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration.* 2012;83(1):20–7.
52. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology.* 2004;44(6):585–96.
53. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide for scleroderma interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655–66.
54. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708–19.
55. Teruya A, Kawamura K, Ichikado K, et al. Successful polymyxin B hemoperfusion treatments associated serial reduction of serum anti-CADM-140/MDA-5 antibody levels in rapidly progressive interstitial lung disease with amyopathic dermatomyositis. *Chest.* 2013;114(6):1934–6.
56. Tzelepis GE, Taya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 2008;31(1):11–20.
57. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Postižení plic u systémových onemocnění. In: Vašáková M, Polák J, Matěj R (editors). *Intersticiální plicní procesy. Od etiopatogeneze přes radiologický obraz k histopatologické diagnóze.* Praha: Maxdorf; 2011. p. 285–312.
58. Vašáková M, Bečvář R, Lukáš M, et al. Plicní postižení u systémových nemocí pojiva, vaskulitid a idiopatických zánětů v gastroenterologii. 1st ed. Praha: Mladá fronta; 2016.
59. Vencovský J. Jak pomáhá vyšetřování autoprotilátek v diagnostice a hodnocení autoimunitních revmatických chorob? *Vnitř Lék.* 2006;52(7–8):679–701.
60. Wallace B, Vummididi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):236–45.
61. Wells AU. Lung disease in association with connective tissue diseases. *Eur Respir Mon.* 2000;5(14):137–64.
62. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(6):1583–90.
63. Wells AU, Hansell DM, Haslam PL, et al. Bronchoalveolar lavage cellularity. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt1):1474–82.
64. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997;40(7):1229–36.
65. www.pneumotox.com.
66. Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 2004;31(6):1112–20.
67. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int.* 2010;30(10):1317–24.
68. Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Ueda R, et al. Myofibroblasts and S-100 protein positive cells in idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 1999;14(3):579–84.
69. Závada J, Buková K, Filková M, et al. *Revmatologie v klinických scénářích.* 1st ed. Praha: Mladá fronta; 2018.

TABULKY A OBRÁZKY

■ **Tabulka 6.23** Základní panel vyšetřovaných autoprotilátek u podezření na systémové onemocnění pojiva a vaskulitidy

ANA – antinukleární protilátky, ANCA- protilátky proti cytoplasmě neutrofilních granulocytů, APLA – antifosfolipidové protilátky, ACLA – protilátky proti kardiolipinu, anti-CCP – protilátky proti cyklickému citrulinovému peptidu, dsDNA – dvouvláknová DNA, ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, anti-ENA – protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům, NIF – nepřímá imunofluorescence, Jo1 – histidyl-tRNA syntetáza, RF – revmatoidní faktor, Scl-70 – topoizoméráza I, SS-A, anti-SS-B (Ro, La) – Sjögren's syndrome related antigen A, B, RNP – ribonukleoprotein, Sm – Smith, anti-GBM – protilátky proti bazální membráně glomerulů, anti-B2GP1 – protilátky proti β 2-glykoproteinu 1

■ **Tabulka 6.24** Detekovatelné autoprotilátky u systémových onemocnění pojiva

Systémové onemocnění pojiva	Detekovatelné autoprotilátky
systémová sklerodermie	ANA, anti-topoizoméráza I (Scl-70), anti-centromera, RF
revmatoidní artritida	ANA, RF, anti-CCP
polymyozitida/dermatomyozitida	ANA, anti-aminoacyl-tRNA (anti-histidyl Jo1, anti-PL7, anti-PL12), anti-MDA5, anti-PM-Scl, anti-Mi-2
systémový lupus erythematoses	ANA, anti-dsDNA, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-Sm, protilátky proti fosfolipidům (APLA) největší diagnostický význam má anti-dsDNA
Sjögrenův syndrom	ANA, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, RF
smíšené onemocnění pojiva	ANA, anti-U1-RNP, RF, anti-CCP
nediferencované onemocnění pojiva	ANA, RF, anti-Scl-70, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-Jo-1, anti-U1-RNP

ANA – antinukleární protilátky, anti-CCP – protilátky proti cyklickému citrulinovému peptidu, dsDNA – dvouvláknová DNA, Jo1 – histidyl-tRNA syntetáza, MDA5 – melanoma differentiation-associated protein 5, Mi-2 nuclear antigen (a component of the nucleosome of remodeling deacetylase complex (NuRD), PM-Scl – antibodies associated with polymyositis and systemic sclerosis, RF – revmatoidní faktor, Scl70 – topoizoméráza I, SS-A, SS-B (Ro, La) – Sjögren's syndrome related antigen A, B, U1-RNP – nukleární ribonukleoprotein, PL7, PL12 – threonyl-tRNA synthetase

■ **Tabulka 6.25** Diagnostická kritéria nediferencovaného onemocnění pojiva. Diagnóza vyžaduje jeden nebo více příznaků pod A + 1 nebo více příznaků pod B

A. Alespoň jeden	B. Pozitivita alespoň jednoho
<ul style="list-style-type: none"> • Raynaudův fenomén • artralgie • fotosenzitivita • úbytek hmotnosti • ranní ztuhlost • suché sliznice • poruchy polykání • horečky • gastroezofageální reflux • kožní změny • ulcerace v ústech • neandrogenní alopecie • proximální svalová slabost 	<ul style="list-style-type: none"> • ANA • RF • anti-Scl-70 • anti-SS/A a anti-SS/B • anti-Jo1 • sedimentace a CRP

■ **Tabulka 6.26** Klinické příznaky u systémových onemocnění pojiva

Orgán	Klinická manifestace
periferní cirkulace	<ul style="list-style-type: none"> • Raynaudův fenomén
kůže	<ul style="list-style-type: none"> • sklerodaktylie • digitální ulcerace a jizvy • teleangiektazie • Gottronovy papuly • heliotropní exantém kolem očí • heliotropní exantém na krku, horní části hrudníku, ramenech • fotosenzitivita • ruce mechanika
klouby	<ul style="list-style-type: none"> • bolesti kloubů, otoky, ranní ztuhlost
svaly	<ul style="list-style-type: none"> • bolesti svalů, svalová slabost
ústa, oči	<ul style="list-style-type: none"> • suchost sliznic (sicca syndrom)

■ **Tabulka 6.27** Fenotypy intersticiálního plicního postižení u systémových onemocnění

• Akutní intersticiální pneumonie (AIP)
• Obvyklá intersticiální pneumonie (UIP)
• Lymfocytární intersticiální pneumonie (LIP)
• Obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií (BOOP/OP)
• Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP)
• Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP)
• Difuzní alveolární hemoragie (DAH)
• Granulomatózní plicní postižení
• Fibrobulózní postižení a syndrom kombinované plicní fibrózy a emfyzému (CPFE)

■ **Tabulka 6.28** Iničiální terapie u SOP-ILD

Typ	Dávka
kortikosteroid	prednison 0,5–1 mg/kg (s výjimkou SSC) iničiální dávka a pak udržovací dávka 5–15 mg/kg
cyklofosfamid	1,5–2 mg/kg nebo lépe v pulzním režimu viz text
azathioprin	2–3 mg/kg
mykofenolát mofetil	1,5–3 g/den
rituximab	1 g D1, D15 nebo 375 mg/m ² týdně 4 dávky
methotrexát*	15–25 mg/d

* Revmatolog často podává lék, který pneumologové u pacientů s SOP-IPP indikují omezit.

■ **Tabulka 6.29** Léčebné možnosti u SOP-ILD

Typ SOP	Terapie
SSc-ILD	CF, MMF, AZA, GK, nintedanib, rituximab
RA-ILD	GK, MMF, CF, rituximab
DM/PM-ILD	GK, MMF, CF, AZA, tacrolimus, rituximab
jiné SOP-ILD	GK, CF, MMF, AZA, rituximab

GK – glukokortikoidy, CF – cyklofosfamid, AZA – azathioprin, MMF – mykofenolát mofetil. Více viz text.