

Familiární plicní fibróza – doporučení pro diagnostiku a léčbu

Martina Šterclová^{1,2}, Michael Doubek^{3,4}, Martina Doubková⁵

¹Pneumologická klinika 2. LF a FN Motol, Praha

²Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

³Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF Brno

⁴Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

⁵Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno a LF Masarykovy univerzity Brno

Za familiární plicní fibrózu (FPF) je považován výskyt intersticiálního plicního procesu u dvou a více osob s intersticiálním plicním procesem, které jsou přímými příbuznými. Patogeneze onemocnění je pravděpodobně vícestupňový proces, na jehož počátku stojí patologie v germinálním genomu. Projevy FPF se neliší od projevů intersticiálních plicních procesů obecně. U části pacientů se můžeme setkat s izolovaným postižením v oblasti plicního parenchymu, možné je ale i postižení mimoplicní, zejména u komplexních syndromů a telomeropatií. Dosud nejčastěji popsane mutace se týkají genů uplatňujících se udržení homeostázy telomer (TERT, TERC, RTEL1, PARN, DKC1, TINF2, NAF1), surfaktantu (SFTPC, ABCA3, NFKX2-1) nebo asociovaných s komplexními syndromy (COPA, TMEM173, HPS-1-8, NF1, FAM111B, NDUFAF6, GATA 2). Genetické vyšetření indikuje genetik nejlépe po konzultaci s pneumologem věnujícím se intersticiálním plicním procesům. Specifická léčba FPF není známa. U pacientů s multiorgánovým postižením se nezdá setkáváme s postupnou manifestací obtíží, která může vést k selhání funkce postiženého orgánu před rozvojem intersticiálního plicního procesu.

Klíčová slova: familiární plicní fibróza, genetika, telomera, surfaktant, léčba.

Familial pulmonary fibrosis – guidelines for diagnostics and treatment

Familial pulmonary fibrosis (FPF) is defined as interstitial lung involvement in at least two members of the same biological family. Pathogenesis of FPF involves background of genetic risk factors further modified by environmental exposures and aging. Manifestation of FPF mirrors manifestation of interstitial lung diseases generally. Patients may present also with involvement of other organs, as seen usually in those affected by complex syndromes or telomeropathies. Described mutations concern telomeres homeostasis genes (TERT, TERC, RTEL1, PARN, DKC1, TINF, NAF1), surfactant genes (SFTPC, ABCA3, NFKX2-1) or genes associated with complex syndromes (COPA, TMEM173, HPS-1-8, NF1, FAM111B, NDUFAF6, GATA 2). Genetic tests are indicated by specialist in clinical genetics, optimally after consultation with respiratory specialist involved in interstitial lung diseases. Treatment of FPF is currently unknown. In patients with multiorgan involvement growing number of organs may be affected in time and sometimes dysfunction of mostly severe affected organ may manifest before interstitial lung involvement.

Key words: familial pulmonary fibrosis, genetics, telomer, surfaktant, treatment.

Úvod

Za familiární plicní fibrózu (FPF) je považován výskyt intersticiálního plicního procesu u dvou a více osob s intersticiálním plicním procesem, které jsou přímými příbuznými. FPF není jednotným plicním onemocněním, ale skupinou nemocí, které jsou podmíněné

patologiemi v germinálním genomu a vedou k postižení plicního intersticia. Typ dědičnosti bývá různý, penetrance obvykle neúplná (1).

Původně byly FPF považovány za vzácné entity, postupem času se ale ukazuje, že minimálně u 10 % „sporadických“ idiopatických plicních fibróz (IPF) se jedná o hereditární stavy. FPF tak mohou tvořit 10–19,5 %

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Šterclová, Ph.D., martina.sterclova@ftn.cz

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): 365–370

Článek přijat redakcí: 14. 3. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 29. 7. 2020

všech případech intersticiálních plicních procesů. Nejčastější formou FPF je takzvaný syndrom krátkých telomer (definováno jako délka telomery < 10 percentil), který je nalézán až u 15 % případů FPF.

Patogeneze FPF

Patogeneze FPF je několikastupňový proces, který shrnuje obrázek 1. Mutace konkrétních genů se pak mohou podílet na rozvoji fibrotického plicního postižení na podkladě různých mechanismů.

Některé mutace genů pro surfaktantové proteiny (genů SFTBA1, SFTPA2 a SFTPC) vedou k nahromadění špatně sbalených proteinů v endoplazmatickém retikulu. Spouští se tzv. „unfolded protein response“, reakce buňky na

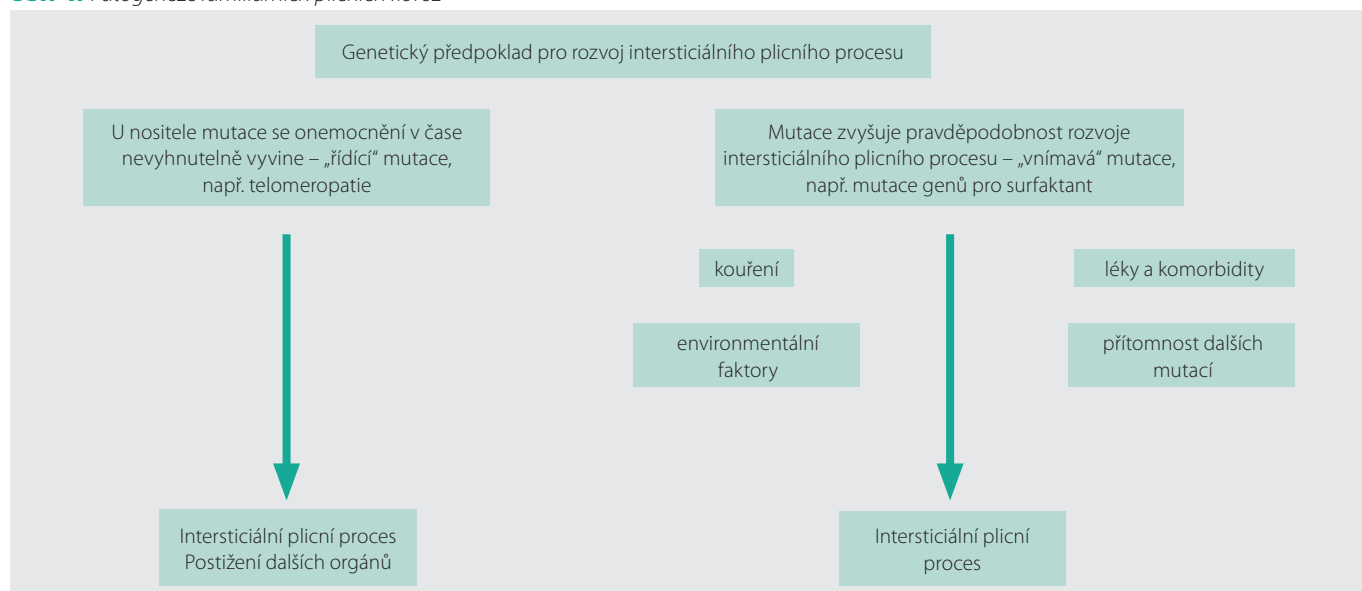
stres endoplazmatického retikula, jejímž výsledkem může být v některých případech i apoptóza, nebo jsou aktivovány kaskády buněčné diferenciace a postižená buňka získá fenotypové znaky buňky mezenchymální. Dojde k epitelu-mezenchymové tranzici se všemi jejími známými důsledky.

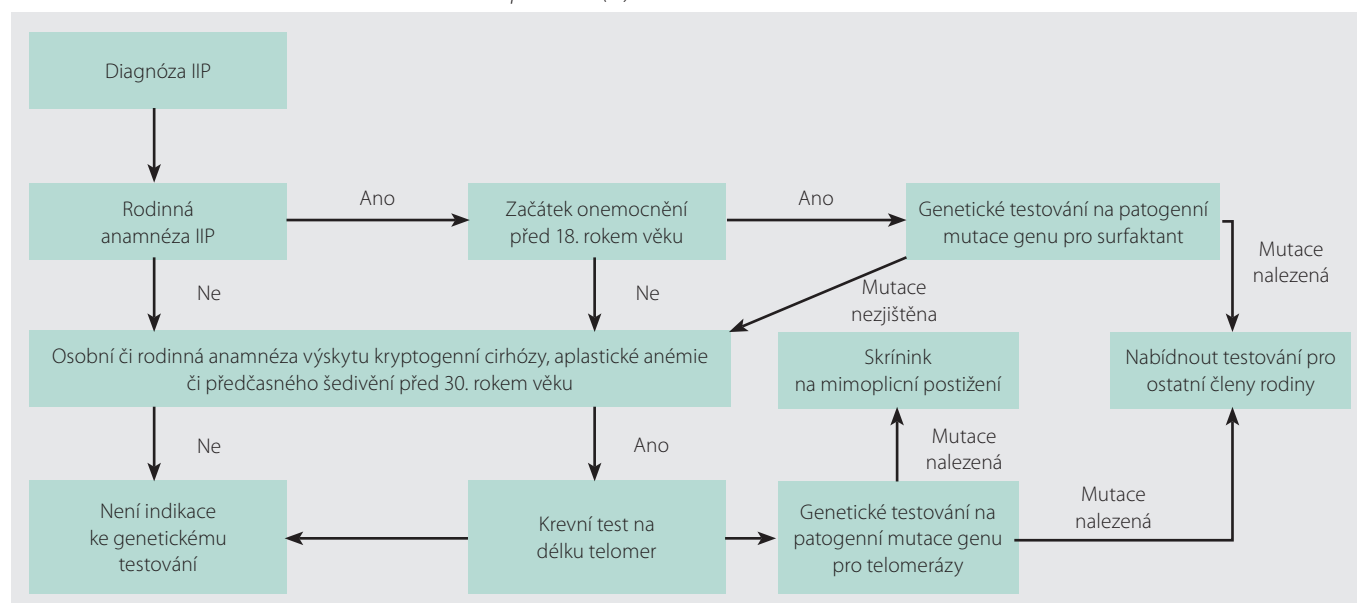
Telomeropatie jsou spojeny úzce s předčasným stárnutím a snížením schopnosti buněk vyrovnat se s opakovaným poškozením. Podobné mechanismy se mohou uplatňovat i u pacientů s mukociliární dysfunkcí v důsledku vysoké exprese genu pro mucin (MUC5B) nebo při poruše integrity epitelu v dýchacích cestách při aberantní expresi desmoplakinu. Aktivace remodelace plicní tkáně může vyústit až v její fibrotickou přestavbu (2).

Tab. 1. Familiární plicní fibróza (FPF) s rozvojem v dětském věku (14)

| Onemocnění | Možná příčina | Projevy |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dyskeratosis congenita | Porucha stability telomer, defekt dyskerinu; X-vázaná nemoc (DKC1) | Mukokutánní triáda: ■ orální leukoplakie ■ dysplazie nehtů ■ nepravidelné retikulární pigmentace kůže ■ v druhé dekádě selhání kostní dřeně, plicní postižení často až po případné transplantaci kostní dřeně |
| Hoyeraad-Hreidarsonův syndrom | Výrazné zkrácení telomer (defekt <i>PARN</i> genu); X-vázaná nemoc | Intrauterinní retardace, mikrocefalus, opožděný vývoj, imunodeficit, selhání kostní dřeně |
| | Poruchy surfaktantu (<i>SFTPA1</i> , <i>SFTPA2</i> , <i>SFTPC</i>); autozomálně dominantní (13) | Syndrom dechové tísně (RDS) v dětství, rozvoj FPF před 45. rokem věku, v rodinné anamnéze bronchogenní karcinom |
| Syndrom mozek-plíce-štítná žláza | Mutace genu <i>NFKX2-1</i> | Syndrom dechové tísně novorozence, benigní chorea, hypotyreóza |
| Hereditární plicní alveolární proteinóza | Mutace methionyl-tRNA syntetázy (<i>MARS</i>) Deficit transkripčního faktoru <i>GATA2</i> Autozomálně dominantní | Plicní alveolární proteinóza v dětství, jaterní steatóza, jaterní cirhóza Plicní alveolární proteinóza v dětství, cytopenie, zvýšené riziko leukemií, imunologické defekty a plicní mykobakterií (monoMAC syndrom) |
| Syndrom kombinované fibrózy a emfyzému (CPFE syndrom) | Genetická predispozice způsobená patogenními variantami genů <i>SFTPC</i> či <i>ABCA3</i> , telomeropatie | Kombinace plicní fibrózy a emfyzému |
| Acadianská varianta Fanconiho syndromu | Porucha genu <i>NDUFAF6</i> kódujícího proteiny komplexu dýchacího řetězce mitochondrie; autozomálně recesivní (15) | Proximální renální tubulární acidóza, poruchy růstu, intersticiální plicní proces |
| STING (stimulator of interferon genes) asociovaná vaskulopatie | Porucha stimulatoru regulujícího syntézu interferonů (<i>TMEM173</i>); autozomálně dominantní | Autoinflamatorní syndrom s intersticiálním plicním postižením, horečky, alopecie, kožní vyrážka, vaskulitida |
| COPA (coatamer protein complex subunit alpha) syndrom | Porucha genů pro proteinový komplex řídící transport proteinů z Golgiho komplexu do endoplazmatického retikula; autozomálně dominantní | Autoinflamatorní a autoimunitní postižení, artritida, pozitivita autoprotilátek, nefritida, intersticiální plicní postižení, difúzní alveolární hemoragie |

Obr. 1. Patogeneze familiálních plicních fibróz



Obr. 2. Genetické testování v rodinách s FPF. Podle Kropski a kol. (11)**Tab. 2.** Klinické manifestace familiární plicní fibrózy s projevy v dospělosti

| | Plicní projevy (100 %) Radiologické fenotypy dle HRCT | Jaterní projevy (32 %) | Hematologické projevy (20 %) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Manifestace | Obvyklá intersticiální pneumonie (UIP) Pravděpodobná UIP Neurčená fibróza Pleuro-parenchymální fibroelastóza Deskvamativní intersticiální pneumonie Nespecifická intersticiální pneumonie Hypersenzitivní pneumonie Rozsáhlé opacity mléčného skla Cysty Bronchiolitida | Jaterní cirhóza Venookluzivní choroba Steatóza | Myelodysplazie včetně excessu blastů Aplazie kostní dřeně Akutní myeloidní leukemie Izolovaná makrocytóza |

HRCT – high resolution počítačová tomografie

Klinické projevy FPF

Projevy FPF se neliší od projevů intersticiálních plicních procesů obecně. U části pacientů se můžeme setkat s izolovaným postižením v oblasti plicního parenchymu, možné je ale i postižení mimoplicní (viz tabulky 1 a 2). Mimoplicní postižení je typické především pro patogenní varianty genů, které vedou k rozvoji plicního postižení již v dětství, pro komplexní syndromy, jako je syndrom Heřmanského-Pudlákova, neurofibromatózu typu I nebo pro telomeropatie (3).

Fenotyp plicního postižení může být jakýkoliv a nemusí být u všech postižených v rámci jedné rodiny stejný. U dospělých se ale nejčastěji se setkáváme s fenotypem odpovídajícím neklasifikovatelné plicní fibróze (12–50 %) a obvyklé intersticiální pneumonii (80–22 %). Kombinace intersticiálního plicního postižení a bronchogenního karcinomu v mladším věku (32–50 let) budí podezření na patogenní variantu některého z genů pro surfaktant. U telomeropatií jsou častěji popisovány hematologické abnormality, a to včetně anémie (17–27 %), makrocytózy (24–41 %) a trombocytopenie (8–54 %), nebo jaterní onemocnění (4, 5).

Jak vyšetřit pacienta s podezřením na FPF?

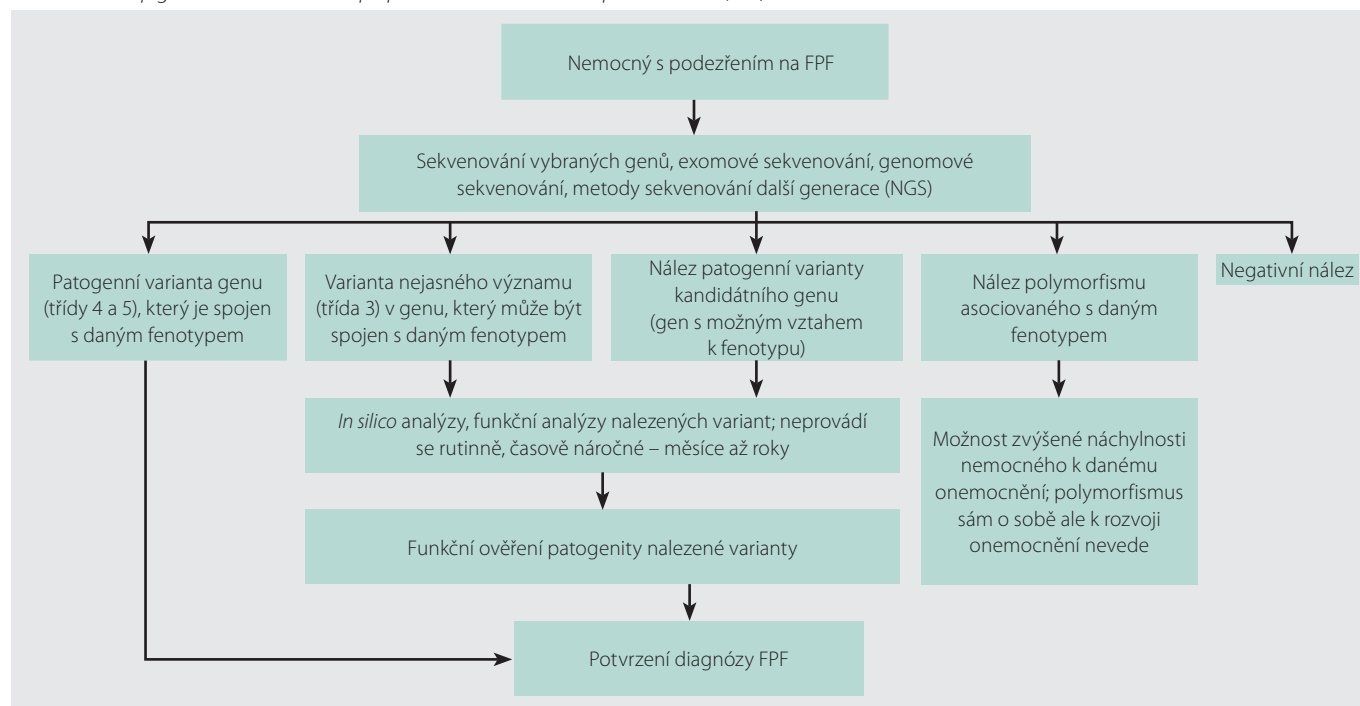
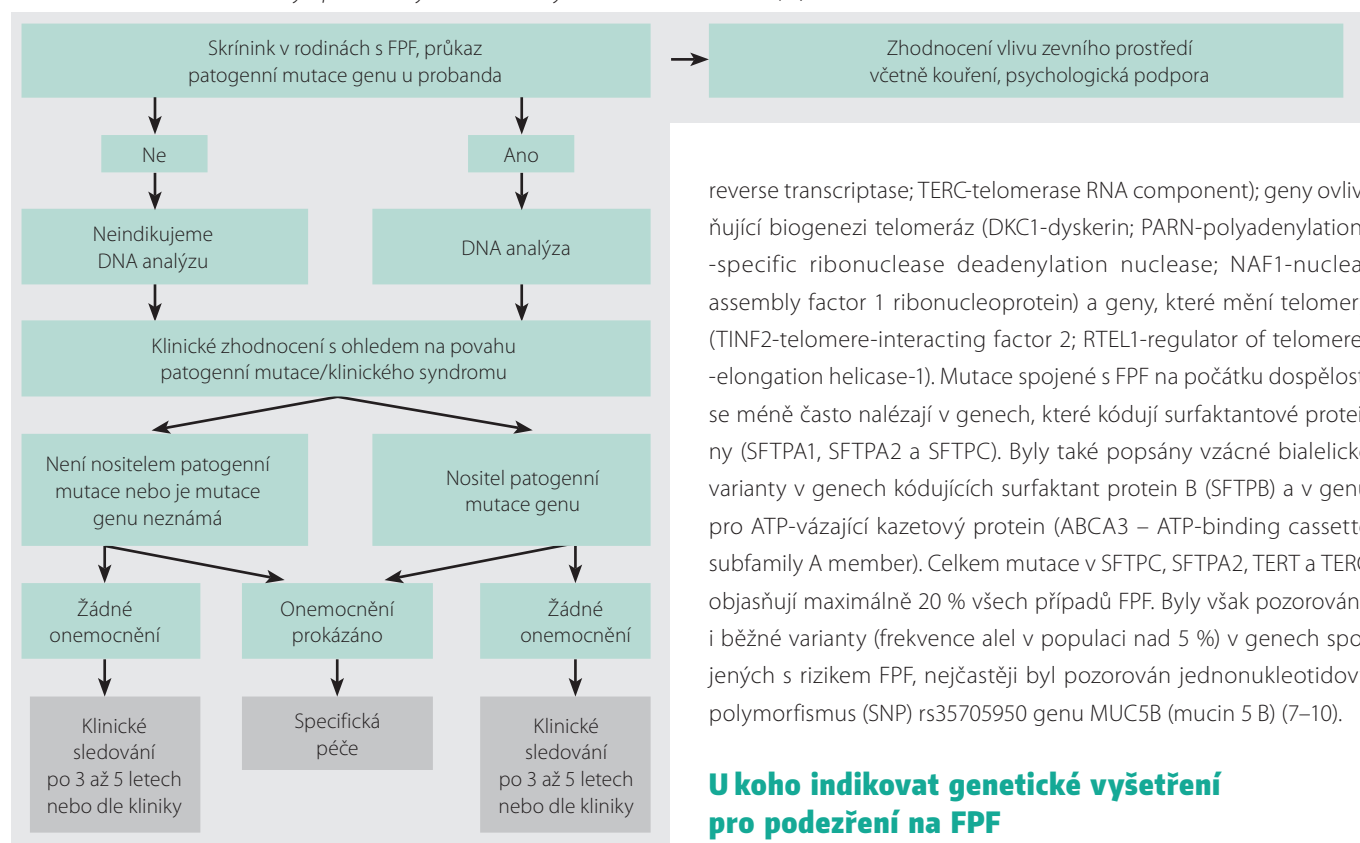
Jak definice naznačuje, klíčovou pro vyslovení suspekce na FPF je kvalitně odebraná rodinná anamnéza. U většiny FPF se setkáváme s tzv. anticipačním fenoménem, tedy s narůstající tíží choroby a/nebo

častější manifestací choroby s každou další postiženou generací. Protože projevy některých FPF nezahrnují jen plicní tkáň, je doporučeno ptát se při odběru rodinné anamnézy nejen na přítomnost plicního onemocnění, ale i na výskyt jaterní cirhózy, aplastické anémie, předčasného šedivění vlasů, neurologických abnormalit a onemocnění štítné žlázy (6).

Při určení fenotypu postižení postupujeme stejně jako u jiných intersticiálních plicních procesů (anamnéza, fyzikální vyšetření, screening autoprotítek, počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) hrudníku, vyšetření plicních funkcí, bronchoskopie s bronchoalveolární laváží, transbronchiální biopsie případně kryobiopsie či chirurgická plicní biopsie). Důležité je identifikovat faktory, které mohou průběh onemocnění modifikovat nebo zhoršovat (kouření, environmentální a pracovní expozice, medikace, komorbidita). Vzhledem k tomu, že ne u všech nositelů genové mutace dojde k manifestaci onemocnění, hrají tyto zevní faktory v patogenezi též důležitou úlohu.

Genetické dispozice

V souvislosti s FPF byly popsány patogenní varianty řady genů. U FPF nalézáme varianty genů, které jsou v populaci vzácné (alelické frekvence alel < 0,1 % u tzv. genů velkého dopadu – major). Dědičnost FPF se řídí Mendelovými zákony (především autozomálně dominant-

Obr. 3. Postup genetického testování při podezření na familiární plicní fibrózu (FPF)**Obr. 4.** Skrínink a sledování asymptomatických členů rodiny s FPF. Podle Borie a kol. (14)

ní). Jak už ale bylo uvedeno výše, penetrance onemocnění je velice variabilní. Na rozdíl od vzácných variant genů s velkým dopadem mají běžné varianty menší účinek, ale jsou přítomny v populaci s vyšší frekvencí a celkově mohou přispět k většímu riziku rozvoje onemocnění – tyto varianty lze nalézt především u sporadických forem nemoci.

Genetické analýzy pacientů s FPF odhalily, že nemoc může být způsobena geny telomerázové katalytické aktivity (TERT-telomerase

reverse transcriptase; TERC-telomerase RNA component); geny ovlivňující biogenezi telomeráz (DKC1-dyskerin; PARN-polyadenylation-specific ribonuclease deadenylation nuclease; NAF1-nuclear assembly factor 1 ribonucleoprotein) a geny, které mění telomery (TINF2-telomere-interacting factor 2; RTEL1-regulator of telomere-elongation helicase-1). Mutace spojené s FPF na počátku dospělosti se méně často nalézají v genech, které kódují surfaktantové proteiny (SFTPA1, SFTPA2 a SFTPC). Byly také popsány vzácné bílécké varianty v genech kódujících surfaktant protein B (SFTPB) a v genu pro ATP-vázací kazetový protein (ABCA3 – ATP-binding cassette subfamily A member). Celkem mutace v SFTPC, SFTPA2, TERT a TERC objasňují maximálně 20 % všech případů FPF. Byly však pozorovány i běžné varianty (frekvence alel v populaci nad 5 %) v genech spojených s rizikem FPF, nejčastěji byl pozorován jednonukleotidový polymorfismus (SNP) rs35705950 genu MUC5B (mucin 5 B) (7–10).

U koho indikovat genetické vyšetření pro podezření na FPF

- intersticiální plicní proces u dvou a více příbuzných prvního nebo druhého stupně
 - intersticiální plicní postižení před 40. rokem věku, pokud se u příbuzných prvního nebo druhého stupně vyskytuje krevní onemocnění, jaterní onemocnění, neurologické symptomy nebo poruchy funkce štítné žlázy (tabulka 2), případně malignity v mladším věku
- Indikace a postup genetického testování u pacientů s podezřením na FPF shrnuje obrázek 2.

Vyhledávání a sledování rodin s FPF

Bohužel jednotná doporučení k provedení genetického testování neexistují. Odrazit se ale lze od bodů uvedených v předchozím odstavci. Genetické vyšetření indikuje genetik nejlépe po konzultaci s pneumologem věnujícím se intersticiálnímu plicnímu procesům. Na webu Společnosti lékařské genetiky a genomiky (<http://www.slg.cz>) lze nalézt seznam genetických ambulančních a databázi laboratoří molekulární genetiky (12). Příslušnou laboratoř pro analýzu konkrétního případu lze filtrovat podle genu, který bychom chtěli testovat. V případech nejasných nálezů a dosud neanotovaných variant genů je možné kontaktovat autory tohoto sdělení.

Je-li genetikem indikováno vyšetření patogenních variant genů spojených s FPF, lze se nejdříve zaměřit na vyšetření variant genů, které již byly s FPF asociovány dle literatury. Pokud nejsme úspěšní, pak lze použít metody exomového sekvenování a hledání variant genů, které dosud nebyly popsány. V tomto případě je nutné sekvenovat nejen probanda, ale rovněž jeho příbuzné, kteří dané onemocnění mají, i ty, kteří ho nemají. Srovnáním nalezených variant s fenotypem lze vytipovat geny, které hrají v rozvoji nemoci roli. Tyto nálezy je ale dále nutné ověřit analýzami in silico a případně i funkčním testováním. Postup takového vyšetření je uveden například v práci Doubková a kol. (13).

Uvedený postup schematicky shrnuje obrázek 3.

Skřínk a sledování asymptomatických členů rodiny probanda s FPF shrnuje obrázek 4.

Léčba FPF

Specifická léčba FPF není známa. U pacientů s multiorgánovým postižením se nezdá setkáváme s postupnou manifestací obtíží, která může vést k selhání funkce postiženého orgánu před rozvojem intersticiálního plicního procesu. Např. u pacientů s defektem GATA2 se může jednat o myelodysplastický syndrom nebo akutní leukemii, jejímž řešením může být transplantace krvetvorných buněk; u pacientů s Acadianskou variantou Fanconioho syndromu může jít selhání ledvin s nutností jejich transplantace (15, 16). V těchto případech dochází k rozvoji intersticiálního plicního postižení po transplantaci, a to pak může být příčinou smrti postiženého jedince.

LITERATURA

- Borie R, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis: a world without frontiers. *J Bras Pneumol* 2019; 45: e20190303.
- Kaur A, Mathai S, Schwartz DA. Genetics in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis, prognosis and treatment. *Front Med* 2017; 4: 154.
- Doubková M, Trizuljak J, Vzralová Z, et al. Novel genetic variant of HPS1 gene in Hermansky-Pudlak syndrome with fulminant progression of pulmonary fibrosis: a case report. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 178.
- Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine* 2019; 19: 130.
- Hortense AB, Santos MK, Wada D, et al. Familial pulmonary fibrosis: a heterogeneous spectrum of presentations. *J Bras Pneumol* 2019; 45: e20180079.
- Borie R, Kannengiesser C, Fontbrune FS, et al. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised center. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160122.
- Armanious MY, Chen JJ-L, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1317–1326.
- Tsakiri KD, Cronkwhite JT, Kuan PJ, et al. Adult – onset pulmonary fibrosis cause by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7552–7557.
- Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013; 45: 613–620.
- Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA, et al. Muc5b is required for airway defence. *Nature* 2014; 505: 412–416.
- Kropski JA, Young LR, Cogan JD, et al. Genetic Evaluation and Testing of Patients and Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195: 1423–1428.
- Společnost lékařské genetiky a genomiky. <http://www.slg.cz>. Navštíveno dne 27. 2. 2020.
- Doubková M, Staňo Kozubík K, Radová L, et al. A novel germline mutation of the SFT-PA1 gene in familial interstitial pneumonia. *Hum Genome Var* 2019; 6: 12.
- Borie R, Kannengiesser C, Gouya L, et al. Pilot experience of multidisciplinary team discussion dedicated to inherited pulmonary fibrosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019; 14: 280.
- Hartmannová H, Piherová L, Tauchmannová K, et al. Acadian variant of Fanconi syndrome is caused by mitochondrial respiratory chain complex I deficiency due to a non-coding mutation in complex I assembly factor NDUF6. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 4062–4079.
- Donadieu J, Lamant M, Fieschi C, et al. Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica* 2018; 103: 1278–1287.
- Kazzi B, Lederer D, Arteaga-Solis E, et al. Recurrent diffuse lung disease due to surfactant protein C deficiency. *Respir Med Case Rep* 2018; 25: 91–95.
- Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 44: 178–187.
- Bennett D, Refini RM, Valentini ML, et al. Pirfenidone Therapy for Familial Pulmonary Fibrosis: A Real-Life Study. *Lung* 2019; 197: 147–153.
- Mangaonkar AA, Ferrer A, Pinto E Vairo F, et al. Clinical Correlates and Treatment Outcomes for Patients With Short Telomere Syndromes. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 834–839.