

Plicní střádání

Martina Šterclová

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Intersticiální plicní procesy (IPP) nejsou jen otázkou jizvení nebo zánětu v plicní tkáni. Plíce mohou sloužit také jako úložiště produktů, které mohou v lidském organismu v důsledku onemocnění vznikat v nadměrném množství.

Za střádavá onemocnění sensu stricto jsou považována geneticky podmíněná onemocnění, která spočívají v dysfunkci lysozomálních enzymů, která vede k poruše degradace a transportu různých makromolekul z lysosomů. S intersticiálním plicním postižením se můžeme setkat u nemocných s Gaucherovou nemocí, Niemann-Pickovou nemocí a Fabryho nemocí. V širším kontextu se ale s hromaděním různých látek v plicní tkáni setkáváme i v případech dětské plicní intersticiální glykogenózy (PIG), alveolární lipoproteinózy nebo plicní amyloidózy.

Příčina PIG není objasněna. Onemocnění bylo popsáno poprvé v roce 2002 a ke stanovení této diagnózy je nutný odběr vzorku plicní tkáně. I když v dětském věku probíhá PIG obvykle příznivě a obtíže nemocných spontánně v čase ustupují, dlouhodobá prognóza nemocných není známa.

Alveolární lipoproteinózy mohou být získané (např. po masivní expozici křemičitému prachu), autoimunitní, ale i geneticky podmíněné. Na rozdíl od lysozomálních střádavých nemocí v případě plicní alveolární lipoproteinózy dochází k hromaděním abnormálních makromolekul pouze v plicích postižených jedinců. Obdobně amyloidóza není jednou nemocí, ale skupinou chorob s různou etiopatogenezí, v jejichž důsledku vzniká amyloid – skupina různých proteinů s porušenou konformací, která se mohou ukládat v různých orgánech včetně plic. Diagnostika plicní alveolární lipoproteinózy je založena na typickém vzhledu a biochemickém složení tekutiny získané bronchoalveolární laváží, diagnostika amyloidózy je histologická.

Klíčová slova: lysozomální střádavé nemoci, amyloidóza, plicní alveolární proteinóza, plicní intersticiální glykogenóza.

Pulmonary storage

Interstitial lung diseases (ILDs) are not just a matter of scarring or inflammation in the lung tissue. The lungs can also serve as a repository for products that can be produced in excessive amounts in the human body as a result of disease.

Genetically based dysfunctions of lysosomal enzymes, which leads to an inefficient degradation and transport of various macromolecules from lysosomes, are considered to be storage diseases sensu stricto. ILDs were described in patients with Gaucher disease, Niemann-Pick disease and Fabry disease. In a broader context, however, the accumulation of various substances in the lung tissue is also encountered in cases of pediatric pulmonary interstitial glycogenosis (PIG), alveolar lipoproteinosis or pulmonary amyloidosis.

The cause of PIG is not clear. The disease was first described in 2002 and a lung tissue sample is required to establish this diagnosis. Even though PIG usually goes well in childhood and the patients' difficulties spontaneously subside over time, the long-term prognosis of the patients is unknown.

Alveolar lipoproteinosis can be acquired (e.g. after massive exposure to silica dust), autoimmune, but also genetically determined. Unlike lysosomal storage diseases, in the case of pulmonary alveolar lipoproteinosis, accumulation of abnormal macromolecules occurs only in the lungs of affected individuals. Similarly, amyloidosis is not a single disease, but a group of diseases with different etiopathogenesis, as a result of which amyloid – a group of different proteins with a distinctive conformation, which can be deposited in various organs, including the lungs – is formed. The diagnosis of pulmonary alveolar

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: doc. MUDr. Martina Šterclová, Ph.D., martina.sterclova@ftn.cz

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Vídeňská 800, 140 00 Praha 4 – Krč

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(8):525-531

Článek přijat redakcí: 12. 9. 2022

Článek přijat po recenzích: 26. 10. 2022

lipoproteinosis is based on the typical appearance and biochemical composition of the fluid obtained by bronchoalveolar lavage, the diagnosis of amyloidosis is histological.

Key words: lysosomal storage diseases, amyloidosis, pulmonary alveolar proteinosis, pulmonary interstitial glycogenosis.

Úvod

Střádavá nemoc je termín historicky vyhrazený pro skupinu nemocí, jejichž příčinou je deficit/absence enzymů sloužících k degradaci zejména lipidů s jejich následným hromaděním v lysosomech. K hromadění, tedy střádání, dochází v oblasti plic i při dalších chorobách, pro které je typické hromadění proteinů nebo lipoproteinů. Přehled nemocí, pro které je charakteristické střádání tělu vlastních látek v plicní tkáni, přináší tabulka 1.

Patogeneze plicního poškození při střádavých nemocech

Lysozomální střádavé nemoci

Pro Gaucherovu chorobu je typická infiltrace interalveolárních sept Gaucherovými buňkami (makrofágy, v jejichž lysosomech jsou nahromaděny glykolipidy). Gaucherovy buňky mohou obturovat i lumen cév, což může vést k rozvoji plicní hypertenze (1). U pacientů s tímto onemocněním se na rozvoji choroby podílí ale také dysfunkční autofagie a narušení autofagických mechanismů je způsobeno především abnormálním obsahem lysosomů (2). Niemann-Pickovy buňky (makrofágy, jejichž lysosomy jsou vyplněny sfingomyelinem a cholesterolem), obdobně infiltrují interalveolární septa a stěnu bronchů u nemocných s Niemann-Pickovou chorobou. U nemocných s Fabryho nemocí se

v patogenezi plicního poškození podílí i aktivace imunitního systému v reakci na akumulovaný materiál, s produkcí prozánětlivých a profibrotických cytokinů, kyslíkových radikálů a dalších látek, které mohou spustit proces fibrotizace plicní tkáně (3).

Amyloidóza

Amyloid je tvořen dlouhými proteinovými vlákny nebo fibrilami, které jsou obvykle uspořádány do struktury beta skládaného listu. Není jasné, proč původní protein změní konformaci a vytvoří vlákna, která jsou základem struktury amyloidu. Například u amyloidózy z lehkých řetězců dochází k rozbalení proteinů, jejich dimerizaci a oligomerizaci s následnou tvorbou beta skládaných listů. Dosud není známo, zda ke změně konformace proteinů dochází v krevním řečišti, nebo přímo v postižených orgánech. Cytotoxicita amyloidu nespočívá pouze v ukládání nerozpustných fibril extracelulárně v postižených tkáních. Cytotoxické jsou velmi pravděpodobně i oligomery proteinů, které mohou negativně ovlivňovat integritu buněčných membrán. Fibrily brání správnému kontaktu buněk, ovlivňují růst a buněčné dělení a rozbalené proteiny podporují apoptózu postižených buněk (4).

K fibrilám tvořícím amyloid bývají navázány i další proteiny, vždy je přítomen např. heparan sulfát proteoglykan (HSPG) a sérová amyloidová P-komponenta (SAP) totožná prakticky s plazmatickým proteinem sérovým amyloidem P. Tento konkrétní protein brání degradaci fibril.

Tab. 1. Nemoci provázené střádáním tělu vlastních substancí v plicní tkáni

Střádaný materiál	Choroba	Příčina
Lipidy – sfingomyelin, cholesterol	Niemann-Pickova nemoc (ASMD – acid sphingomyelinase deficiency)	Typ A, B mutace genu SMPD1 – deficit kyselý sfingomyelinázy Typ C mutace genů NPC1, NPC2 – porucha transportu LDL cholesterolu
Glukosylceramid, glukosylsfingosin	Gaucherova nemoc	Mutace genu GBA1 – redukce aktivity kyselý β-glukosidázy
Glykosfingolipidy – globotriaosylceramid, globotriaosylsfingosine	Fabryho nemoc	Deficit α-galaktosidázy A
Amyloid tvořený lehkými/těžkými řetězci imunoglobulinů	AL/AH amyloidóza	Nadměrná tvorba a vznik fibril – získaná, i dědičná
Amyloid tvořený transthyretinem	Transthyretinová amyloidóza – wild type, familiární forma	Věkem podmíněné rozvolnění vazeb monomerů transthyretinu, nesprávné sbalení monomerů a tvorba fibril; u familiární formy geneticky podmíněná porucha tvorby tetramerů s následným vznikem fibril
Apo sérový amyloid A	AA amyloidóza	Akumulace sérového amyloidu A
Amyloid tvořený variantou apolipoproteinu AI	AApoAIV	Projev stárnutí, wild type – hereditární
Amyloid tvořený variantou β2 mikroglobulinu	Aβ2M	Hereditární
Lipoproteiny	Plicní alveolární lipoproteinóza	Primární – přítomnost protilátek proti GM-CSF, mutace GM-CSF receptoru Sekundární – kongenitální – mutace SFTPC (SF-B, SF-C), mutace ABCA3, mutace TTF1
Glykogen	Plicní intersticiální glykogenóza	Pravděpodobně defekt maturace mesenchymálních buněk

SMPD1 – sfingomyelin fosfodiesteráza 1; NPC – Niemann Pick typ C; LDL lipoproteiny s nízkou densitou; GBA – kyselý β-glukosidáza; AL – amyloidóza s lehkými řetězci; AH – amyloidóza s těžkými řetězci; GM-CSF – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy; SFTPC – surfaktantový protein C; SF-B surfaktant B; SF-C surfaktant C; ABCA3 – ATB-binding cassette subfamily A member 3; TTF1 – thyroid transcription factor 1

Plicní alveolární proteinóza

Proteinem, který se hromadí v oblasti plicních sklípků u nemocných s alveolární proteinózou, je surfaktant. Nemoc může být způsobena tvorbou abnormálního surfaktantu nebo vadnou clearance surfaktantu, obojí vede k akumulaci surfaktantových proteinů v pneumocytech II typu a k jejich poškození (5). Rozdělení plicních alveolárních proteinóz (PAP) je shrnuto v tabulce 2.

Plicní intersticiální glykogenóza

Plicní intersticiální glykogenóza (PIG) je onemocnění manifestující se nejčastěji u novorozenců a charakteristickým nálezem u dětí s touto nemocí je rozšíření plicního intersticia dané přítomností vřetenitých buněk vyplněných glykogenem. Zda se jedná o reakci na dosud neidentifikované poškození, či zda se jedná o specifickou poruchu maturace není známo. Pro druhou zmíněnou teorii svědčí paralelně často zjištěná porucha růstu alveolů, mimoplicní postižení nejčastěji v podobě vrozených srdečních vad a spontánní regrese v čase. Byla však popsána i asociace PIG s mukopolysacharidózami a někteří autoři se přiklánějí k tomu, že PIG může být u části pacientů první manifestací mukopolysacharidózy (které jinak ale plíce prakticky nepostihují).

Klinický obraz onemocnění

Lysozomální střádavé nemoci

Střádavé choroby nepostihují izolovaně plicní tkáň, plicní postižení bývá obvykle jedním z mnoha, která onemocnění provázejí. Pro Gaucherovu nemoc 1. typu (bez neurologického postižení) bývá typické postižení kostí, hepatosplenomegalie, trombocytopenie a anémie, u těchto nemocných se můžeme setkat i s plicním postižením. Intersticiální plicní postižení může být také součástí obrazu Niemann-Pickovy choroby B, společně s hepatomegalií, hyperlipidemií a trombocytopenií, případně neurologickým postižením (1/3 nemocných). Nemoc se může manifestovat v dětství, ale i v dospělosti, diagnóza IPP někdy dokonce předchází diagnózu Niemann-Pickovy nemoci. Přestože Fabryho nemoc také představuje multisystémovou chorobu, nejčastějším projevem bývá hypertrofická kardiomyopatie. Plicní posti-

žení připomíná chronickou obstrukční plicní nemoc, intersticiální plicní proces nebývá častým (7).

Amyloidóza

Mezi časté projevy u nemocných s plicním postižením v důsledky amyloidózy patří námahová dušnost, kašel, hubnutí a bolesti hrudníku. Vzhledem k tomu, že plíce bývají jedním z postižených orgánů, kromě výše uvedeného může podezření na amyloidózu vyvolat i nefrotický syndrom (u nediabetiků), srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, nevysvětlitelné zažívací obtíže a/nebo hepatomegalie. Pozornost je třeba věnovat také pacientům s recidivujícím pleurálním výpotkem nejasné etiologie a anamnézou syndromu karpálního tunelu nebo periferní neuropatie (8). Tracheobronchiální depozita amyloidu mohou vést k rozvoji fixované obstrukce dýchacích cest a hemoptýze. Příznaky AA amyloidózy navíc zahrnují příznaky základního onemocnění, které k rozvoji choroby vedlo. Kromě nedostatečně léčených infekčních chorob, systémových nemocí pojiva, nádorových nemocí a idiopatických střevních zánětů bývají AA amyloidózou komplikovány i neléčené autoinflamatorní procesy, zejména hereditární středomořská horečka.

Plicní alveolární proteinóza

Manifestace PAP souvisí s jejich patogenezi. Nejčastější jsou pravděpodobně autoimunitní PAP, s mediánem stanovení diagnózy v 5. dekádě, k manifestaci může ale dojít kdykoliv od kojeneckého věku do senia. Třetina nemocných může být asymptomatických, u třetiny postižených dominuje dušnost a u pětiny kašel. Sekundární PAP často provází kromě výše uvedeného horečka. Geneticky podmíněná PAP má variabilní dědičnost a penetranci a k prvním projevům nemoci může dojít jak v časném dětství, tak v dospělosti (9).

Plicní intersticiální glykogenóza

PIG se manifestuje nejčastěji hned po porodu, i když byly zaznamenány i případy, kdy se projevy onemocnění rozvinuly až několik týdnů po narození. U nemocných dominuje tachypnoe, hypoxémie, zatahování a inspirační chrůpky. U většiny dětí s PIG se v průběhu prvních let života

Tab. 2. Plicní alveolární proteinózy – klasifikace

Autoimunitní PAP	Protilátky proti GM-CSF	Dysfunkce alveolárních makrofágů – nedostatečná clearance surfaktantu, nedostatečná antiinfekční obrana Funkční modifikace neutrofilů a lymfocytů
Geneticky podmíněná PAP	Tvorba abnormálního surfaktantu Geneticky podmíněný defekt receptoru pro GM-CSF Nesnášenlivost lysinurických proteinů způsobená defektním transportem kationických aminokyselin membránou	Mutace genů SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2-1, hyperplazie alveolárních epitelů II. typu Dysfunkce alveolárních makrofágů – nedostatečná clearance surfaktantu, nedostatečná antiinfekční obrana Funkční modifikace neutrofilů a lymfocytů Mutace genu SLC7A7, exprese tohoto genu je řízena GM-CSF
Sekundární PAP	Asociace s imunodeficity, vzácně se systémovými chorobami pojiva Asociace s malignitami včetně hematologických Inhalace toxických látek (křemík, talek, cement, kaolín, aluminium, titan, indium, celulóza)	V důsledku imunodeficitu/choroby/expozice dochází k poruše funkce alveolárních makrofágů vedoucí k nedostatečné clearance surfaktantu

PAP – plicní alveolární proteinóza; GM-CSF – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy; SFTPB – surfaktantový protein B; SFTPC – surfaktantový preprotein C; ABCA3 – ATB-binding cassette subfamily A member 3; NKX2-1 – NK2 homeobox 1

situace upravuje, u některých ale může dlouhodobě přetrvávat nižší tolerance fyzické zátěže (10).

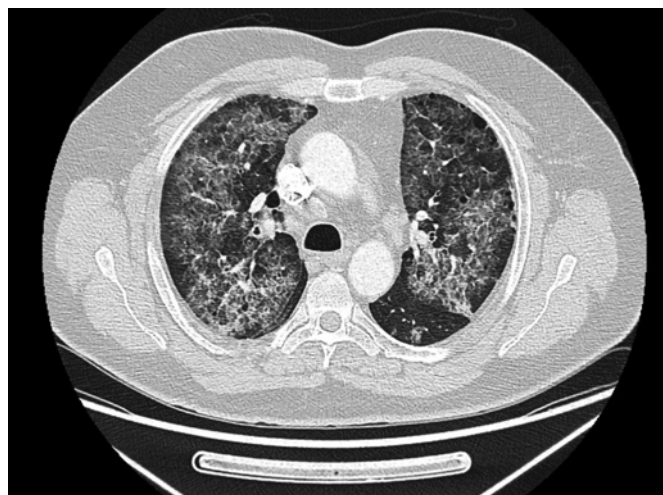
Diagnostika

Tabulka 3 zahrnuje typický radiologický obraz nemocí s plicním strádáním a diagnostické metody. Níže je uvedeno několik poznámek k diagnostice.

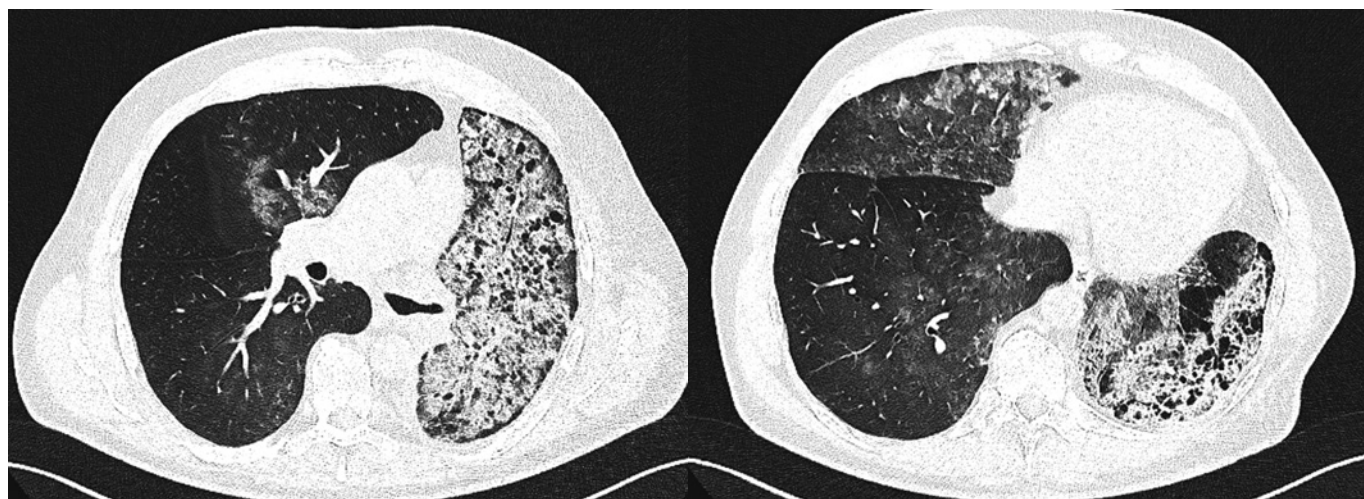
Lysozomální strádavé nemoci

V tekutině získané bronchoalveolární laváží u nemocných s Gaucherovou nemocí nacházíme pěnivé makrofágy s obsahem lipidů, u Niemann-Pickovy choroby pak histiocyty s mnoha vakuolami a granuly, které se při barvení podle May-Grunwald-Giemsy barví jasně modře.

Obr. 1. Sekundární plicní alveolární proteinóza po masivní expozici křemíku



Obr. 2. Počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností u pacienta s hereditární plicní alveolární proteinózou



Tab. 3. Typický radiologický obraz a další diagnostické metody u chorob s plicním strádáním

Nemoc	HRCT obraz	Další dg. Metody
Gaucherova nemoc	Retikulace, opacity mléčného skla, bronchiektázie	Aktivita glukocerebrosidázy < 15 % Nízká aktivita kyselý sфинomyelinázy v leukocytech, genetické vyšetření
Niemann-Pickova nemoc	Zesílení interlobulárních sept, opacity mléčného skla, „crazy paving“	Nízká aktivita α-galaktosidázy A u mužů, genotypizace GLA u žen
Fabryho nemoc	Mozaiková perfúze, opacity mléčného skla	Histologický průkaz depozit amyloidu
Amyloidózy	Bilaterální noduly (< 5 mm), kalcifikované granulomy, pleurální výpotek, opacity mléčného skla, retikulace, kondenzace	Histologický průkaz a typizace amyloidu (obvykle AL/AH)
Nodulární amyloidóza	Jeden nebo více nodulů	Histologický průkaz a typizace amyloidu
Tracheobronchiální amyloidóza	Zesílení stěny trachey a bronchů, s kalcifikacemi (šetří zadní stěnu trachey), atelektázy, stenózy bronchů	Histologický průkaz a typizace amyloidu
Autoimunitní PAP	„Crazy paving“ – retikulace v terénu opacit mléčného skla	Stanovení anti-GM-CSF autoprotilátek
Sekundární PAP	„Crazy paving, retikulace (Obrázek 1)	Genetické vyšetření
PAP při mutaci genu pro surfaktant	Opacity mléčného skla a cysty (Obrázek 2)	Genetické vyšetření, vysoká sérová koncentrace GM-CSF
PAP při mutaci genu pro GM-CSF	„Crazy paving“ – jako autoimunitní PAP	Vysoká koncentrace dibazických aminokyselin v moči (arginin, lysin, ornithin)
PAP při mutaci lysinurických proteinů	„Crazy paving“ – jako autoimunitní PAP	
PIG	Opacity mléčného skla, kondenzace parenchymu, lineární opacity, mozaiková perfúze, zesílení sept v horních plicních lalocích	Histologický průkaz vřetenobuněčných elementů (lipofibroblasty) vyplněných PAS pozitivní hmotou odpovídající glykogenu

HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností; GLA – α-galaktosidáza; AL – amyloid z lehkých řetězců imunoglobulinů; AH – amyloid z těžkých řetězců imunoglobulinů; PAP – plicní alveolární proteinóza; GM-CSF – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy; PIG – plicní intersticiální glykogenóza; PAS – periodic acid-Schiff

Sanofi inzerce

Amyloidóza

U nemocných s amyloidózou je diagnostika založena na histologickém vyšetření tkáně s průkazem tkáňových depozit amyloidu. U nemocných s transthyretinovou amyloidózou může v diagnostice pomoci také pyrofosfátový sken – scintigrafické vyšetření s využitím technecium 99 m-pyrofosfátu (99mTc-PYP). U nemocných s hematologickými malignitami a s AL/AH amyloidózou může na onemocnění upozornit přítomnost paraproteinu (v riziku jsou pacienti s monoklonální gamapatií nejasného významu, mnohočetným myelomem a dalšími dyskraziemi plazmatických buněk). Standardním barvením, které se používá k vizualizaci depozit amyloidu ve vzorku tkáně, je barvení konžskou červení s následným vyšetřením preparátů v polarizovaném světle. Patolog by měl kromě identifikace amyloidu popsat, zda jsou depozita amyloidu lokalizovaná stromálně, nebo vaskulárně. Dalším krokem, který je klíčovým pro specifikaci amyloidu, je imunofluorescenční vyšetření nativního vzorku nebo imunohistochemické vyšetření parafinem konzervovaného vzorku. V některých laboratořích lze k typizaci amyloidu využít také hmotnostní spektrometrie.

Plicní alveolární proteinóza

Diagnostickou metodou pro PAP je bronchoskopie s bronchoalveolární laváží. CAVE: pokud je laváž prováděna z málo postižené oblasti, získaná tekutina nemusí mít učeňnicový mléčný charakter. Cytologicky bývá zachycena lymfocytóza a mandatorní při podezření na PAP je barvení PAS (periodic acid-Schiff).

Léčba

Lysozomální střádavé nemoci

Gaucherova nemoc byla první lysozomální střádavou chorobou, kterou lze kauzálně léčit. Symptomatictí pacienti s Gaucherovou nemocí 1. typu mohou být kandidáty substituční léčby (ERT, enzyme replacement therapy, používají se imigluceráza, velagluceráza, taligluceráza), která má výborný efekt při organomegalii a abnormalitách krevního obrazu, efekt na intersticiální plicní postižení nebo plicní hypertenzi, která tuto chorobu také může provázet, je sporný (11). ERT olipudázou alfa je od roku 2021 možností léčby pro pacienty s Niemann-Pickovou nemocí (12). ERT (agalsidase alfa, agalsidase beta) lze nabídnout i nemocným s Fabryho chorobou, efekt na

plicní postižení bývá ale minimální. Migalastat (chaperon) plicní postižení pravděpodobně též zásadně neovlivňuje (13).

Amyloidóza

Nodulární plicní amyloidóza (obvykle se jedná o depozita AL/AH amyloidu) při absenci postižení jiných orgánů může být řešena excizí ložiska bez nutnosti další systémové léčby. Tracheobronchiální amyloidóza také obvykle spočívá v depozitech AL amyloidu, velmi často bez příznaků systémové nemoci nebo dalšího mimoplicního postižení. V léčbě mohou být použity endobronchiální intervenční metody s cílem desobliterovat dýchací cesty, u nemocných s progresivním charakterem onemocnění byla využita i systémová léčba. Blíže se léčbě amyloidóz věnuje tabulka č. 4 (14–16).

Plicní alveolární proteinóza

Léčba PAP se opírá o laváž celých plic v celkové anestezii. U autoimunitní PAP je alternativou celoplicní laváže podání GM-CSF buď subkutánně, nebo inhalačně. U vybraných nemocných s autoimunitní PAP může mít příznivý efekt podání rituximabu nebo plazmaferéza. Geneticky podmíněná PAP při mutacích genů pro surfaktant může odpovídat dobře na systémovou kortikoterapii případně azitromycin a hydroxychlorochin. Léčba intolerance lysinurických proteinů se opírá o nízkoproteinovou dietu a podávání citrulinu, v případě manifestace PAP je doporučována laváž celých plic a nebulizace GM-CSF. Vzhledem k tomu, že prognózu nemocných s PAP ovlivňují také oportunní infekce, za kterými stojí dysfunkce makrofágů, je ke zvážení dlouhodobá antibiotická profylaxe (17).

Plicní intersticiální glykogenóza

Léčba PIG je založena na podávání systémových glukokortikosteroidů s obvykle dobrým efektem, který je přičítán efektu této léčby na maturaci lipofibroblastů.

Závěr

Diferenciální diagnostika intersticiálních plicních procesů nebyla nikdy jednoduchá a vždy vyžadovala a vyžaduje multidisciplinární přístup. Pro správné rozhodnutí jsou ale klíčovým momentem kvalitní vstupní data. Ošetřující lékař pacienta musí vždy řešit pacienta jako celek a nebagatelizovat mimoplicní postižení. Právě kombinace mimoplicního postižení a intersticiálního plicního procesu jsou typickým znakem některých vzácnějších

Tab. 4. Léčba amyloidóz

Typ amyloidózy	Terapie
AL amyloidóza	nodulární a tracheobronchiální postižení – excize, desobliterace difúzní plicní postižení – léčba kopíruje léčbu mnohočetného myelomu (melfalan/cyklofosfamid, dexamethason, bortezomib), recentně daratumumab (anti CD38), transplantace autologních kmenových buněk, inhibitory proteazomu 2. linie – carfilzomib, ixazomib
AA amyloidóza	Léčba základního onemocnění – u chorob, kde se v patogenезi podílí perzistující neinfekční zánět mediovaný IL-1 (autoinflamatorní syndromy), IL-6 (systémové choroby pojiva) nebo TNF-α (idiopatické stěvní záněty), může vést cílená léčba i k regresi depozit amyloidu
Transthyretinová amyloidóza	Transplantace jater (sníží produkci variant transthyretinu) – obvykle u specifických forem primárně postihujících srdce, tyto formy se plicním postižením nemanifestují Stabilizátory transthyretinu – diflunisal, tafamidis Látky vážící tetramery transthyretinu, antisense oligonukleotidy, silencing RNA – v klinických studiích
Hereditární amyloidóza způsobená variantou β2 mikroglobulinu (Aβ2M)	Inhibitory agregace amyloidových fibril – doxycyklin

AL – amyloidóza z lehkých řetězců; IL-1 – interleukin 1; IL-6 – interleukin 6; TNF-α – transformující růstový faktor alfa; RNA – ribonukleová kyselina

nozologických jednotek včetně lysozomálních střádivých nemocí nebo amyloidóz. Vzhledem k tomu, že u řady těchto procesů byla prokázána genetická predispozice a dědičnost, je potřeba vždy důkladně odebrat také rodinnou anamnézu, někdy i v širších souvislostech. U celé řady těchto

vzácných onemocnění je k dispozici specifická léčba, která modifikuje průběh choroby a zlepší prognózu pacienta. Bez správné diagnózy však dříve k těmto moderním postupům zůstávají zavřené.

Anotace: RVO FN Motol 00064203.

LITERATURA

1. Ramaswami U, Mengel E, Berrah et al. Throwing a spotlight on under-recognized manifestations of Gaucher disease: Pulmonary involvement, lymphadenopathy and Gaucheroma. *Mol Genet Metab.* 2021;133(4):335-344.
2. Myerowitz R, Puertollano R, Raben N. Impaired autophagy: The collateral damage of lysosomal storage disorders. *EBioMedicine.* 2021;63:103166.
3. Faverio P, Stainer A, De Giacomi F, Gasperini S, Motta S, Canonico F, Pieruzzi F, Monzani A, Pesci A, Biondi A. Molecular Pathways and Respiratory Involvement in Lysosomal Storage Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):327.
4. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Sipe JD, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2020;27(4):217-222.
5. Iftikhar H, Nair GB, Kumar A. Update on Diagnosis and Treatment of Adult Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:701-710.
6. Liptzin DR, Baker CD, Darst JR, Weinman JP, Dishop MK, Galambos C, Brinton JT, Deterding RR. Pulmonary interstitial glycogenosis: Diagnostic evaluation and clinical course. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(12):1651-1658.
7. Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160):200363.
8. Baker KR, Rice L. The amyloidoses: clinical features, diagnosis and treatment. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2012;8(3):3-7.
9. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff).* 2020;16(2):200018.
10. Seidl E, Carlens J, Reu S, et al. Pulmonary interstitial glycogenosis - A systematic analysis of new cases. *Respir Med.* 2018;140:11-20.
11. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [updated 2018 Jun 21]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
12. Thurberg BL, Diaz GA, Lachmann RH, Schiano T, Wasserstein MP, Ji AJ, Zaher A, Peterschmitt MJ. Long-term efficacy of olipudase alfa in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Further clearance of hepatic sphingomyelin is associated with additional improvements in pro- and anti-atherogenic lipid profiles after 42 months of treatment. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2):245-252.
13. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, Nicholls K, Niu DM, Pintos-Morell G, Reisin R, West ML, Schenk J, Anagnostopoulou C, Botha J, Giugliani R. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):238.
14. Moy LN, Mirza M, Moskal B, Asado N, Shah B, Bitran J. Pulmonary AL amyloidosis: A review and update on treatment options. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;80:104060.
15. Raimondi S, Porcari R, Mangione PP et al. A specific nanobody prevents amyloidogenesis of D76N β 2-microglobulin in vitro and modifies its tissue distribution in vivo. *Sci Rep.* 2017;7:46711.
16. Nevone A, Merlini G, Nuvolone M. Treating Protein Misfolding Diseases: Therapeutic Successes Against Systemic Amyloidoses. *Front Pharmacol.* 2020;11:1024.
17. Ataya A, Knight V, Carey BC, Lee E, Tarling EJ, Wang T. The Role of GM-CSF Autoantibodies in Infection and Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Concise Review. *Front Immunol.* 2021;12:752856.