

Diferenciální diagnostika intersticiálních plicních procesů

Martina Šterclová

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pneumologická klinika 1. LFK UK a FTN, Praha

Intersticiální plicní procesy velmi často nepostihují jen plicní tkáň, ale bývají součástí multisystémových chorob. Povědomí o jejich rozdělení a diferenciální diagnostice tedy nepatří jen do ambulance pneumologa, ale prakticky všech oborů. Je zřejmé, že jinak přistupujeme k nemocnému v ohrožení života, s akutním začátkem obtíží a jiná diferenciální diagnostika se týká nemocných s plíživě se rozvíjejícími příznaky nebo „náhodně“ zachyceným plicním postižením např. v rámci screeningových programů. Předkládané sdělení přináší základní diferenciálně diagnostickou rozvahu k usnadnění orientace v problematice.

Klíčová slova: intersticiální plicní procesy, diferenciální diagnostika, rozdělení, vyšetřovací metody.

Differential diagnostics of interstitial lung diseases

Interstitial lung diseases very often do not only affect the lung tissue, but are part of multisystem diseases. Awareness of their classification and differential diagnosis therefore does not belong only to respiratory departments, but shall be acknowledged by all specialisations. It is obvious that the approach to a patient with life-threatening disease or acute onset of symptoms differently than patients with slow disease onset or „accidentally“ detected lung abnormalities. The presented manuscript brings a differential diagnostic approach to facilitate orientation in the field of interstitial lung diseases.

Key words: interstitial lung diseases, differential diagnosis, classification, examination methods.

Úvod

Skupina intersticiálních plicních procesů (IPP) zahrnuje přes 200 nosologických jednotek a s rozvojem diagnostických možností se v čase rozrůstá. IPP může být i součástí multiorgánového postižení, kterým se může manifestovat řada primárně mimoplicních chorob, může souviset s podanou medikací nebo s expozicí v pracovním prostředí pacienta. Základní diferenciální diagnostiku by si měl osvojit nejen pneumolog, ale i praktický lékař, internista, revmatolog, gastroenterolog, imunolog anebo specialista v oboru pracovní lékařství. Jedno z možných rozdělení IPP je shrnuto v tabulce 1. Následující přehled by měl umožnit orientaci v problematice a usnadnit diferenciálně diagnostickou rozvahu. Do přehledu nejsou zahrnuty IPP manifestující se v dětství, které samy o sobě tvoří velmi heterogenní skupinu nemocí s manifestací a patogenézí často odlišnou od nemocí postihujících dospělé pacienty.

Kdy mám pomýšlet na IPP u nemocného s akutně/subakutně vzniklými příznaky?

Plicní nemoci se typicky manifestují dušností a/nebo kašlem. Jenže diferenciální diagnostika těchto symptomů je široká a nepochybně ne všichni kašlající a dušní pacienti trpí IPP. V sezóně respiračních infekcí v ordinaci praktického lékaře bude u většiny nemocných za obtížemi nachlazení, nikoliv IPP s akutní manifestací. Na druhé straně právě pacienti s akutní manifestací IPP mívají anamnézu opakovaného podání antibiotik cestou praktického lékaře, v krajních případech bez jakéhokoliv vyšetření, které by tento postup racionalizovalo. Přehled IPP, které se mohou manifestovat náhle vzniklou dušností/kašlem a mohou tak imitovat zpočátku infekci dýchacích cest, přináší tabulka 2.

Základem správné diagnostiky je individuální přístup k nemocnému a pečlivě odebraná anamnéza, s vysokou mírou klinické suspekce, které jsou velmi často pro další prognózu pacienta rozhodující.

Tab. 1. Rozdělení intersticiálních plicních procesů (4)

Idiopatické IPP	IPP s dominantním vnějším vyvolávajícím faktorem	IPP s dominantním vnitřním vyvolávajícím faktorem	Ostatní
Idiopatické intersticiální pneumonie Eozinofilní pneumonie Neklasifikovatelná plicní fibróza	Exogenní alergické alveolitidy Pneumokoniózy Polékové a postradiační postižení Nemoci vyvolané kouřením Fibrotická fáze syndromu dechové tísně dospělých Poškození plic chemickými látkami Následky plicních infekcí	Autoimunitní onemocnění Familiární IPP a IPP s dominantně genetickým podkladem Posttransplantační syndromy	Sarkoidóza Sporadická lymfangioleiomyomatóza Systémová forma plicní histiocytózy z Langerhansových buněk Plicní alveolární proteinózy

IPP – intersticiální plicní procesy

Tab. 2. Intersticiální plicní procesy s možnou akutní/subakutní manifestací

Nosologická jednotka	Diferenciální diagnostika
Eozinofilní pneumonie	Akutní eozinofilní pneumonie – imituje těžkou pneumonii, bez záchytu vyvolávajícího agens, bez odpovědi na antibiotika, rychle se rozvíjí respirační insuficience, dg. eozinofily v BALT, rychlý ústup po systémové kortikoterapii Chronická eozinofilní pneumonie – subfebrilie, kašel, dušnost, hubnutí, bez odpovědi na antibiotika, bez záchytu vyvolávajícího agens, eozinofily v BALT
Exogenní alergické alveolitidy	Nefibrotické formy – febrilie, subfebrilie, váhový úbytek, dušnost, kašel, i respirační insuficience, zásadní pro dg. anamnéza opakované expozice inhalačnímu antigenu + HRCT obraz + lymfocytóza v BALT Akutní exacerbace fibrotických forem – u nemocných se známou dg. vždy pomýšlet na tuto možnost, zhoršení kašle, dušnosti, bez průkazu vyvolávajícího agens nebo jiné komplikace
Polékové a postradiační postižení	Základem je dobře odebraná anamnéza s údajem o recentním zahájení potenciálně pneumotoxické medikace či radioterapii, s vyloučením infekční etiologie obtíží
Autoimunitní onemocnění	Zejména systémové choroby pojiva – např. antisyntetázový syndrom, idiopatické inflamatorní myopatie – manifestace zahrnuje teploty, dušnost, kašel, ale dále kloubní obtíže, svalovou slabost, rash Vaskulitidy – dušnost, kašel, mohou být subfebrilie – ne všichni pacienti mají hemoptýzu!!! V lab. anémie, při postižení ledvin renální insuficience, močový nález, diagnostickou metodou bronchoalveolární laváž
Plicní alveolární proteinózy	Mohou být familiární, autoimunitní nebo sekundární, akutní začátek obvykle u sekundárních – silikoproteinóza po masivní expozici křemíku. Zásadní anamnéza + bronchoalveolární laváž
Poškození plic chemickými látkami	Typická anamnéza, obvykle diferenciativně diagnosticky nečiní problém
Sarkoidóza	Akutní manifestace u Loeffgrenova syndromu – obvykle teploty, erytema nodosum a kloubní bolesti, kašel a dušnost nebývají
Kryptogenní organizující se pneumonie	Subfebrilie, kašel, dušnost, váhový úbytek, klinika hodně podobná chronické eozinofilní pneumonii – bez záchytu vyvolávajícího agens, bez reakce na antibiotika, smíšená alveolitida v BALT, dobrá odpověď na systémovou kortikoterapii
Akutní intersticiální pneumonie	Patří mezi idiopatické intersticiální pneumonie, rychle progredující dušnost, těžká respirační insuficience, dg. per exclusionem po vyloučení všech ostatních možných příčin

BALT – tekutina získaná bronchoalveolární laváží, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností

Řeším diferenciální diagnostiku námahové dušnosti a kašle – kdy myslet na IPP?

Iniciálním, nezbytným a nevynechatelným krokem je pečlivě odebraná anamnéza. Vstupně se vyplatí získat co nejvíce informací o dalších chorobách pacienta včetně plicních nemocí v rodině, dosavadní medikaci, abúzu, současných i předchozích zaměstnáních, koníčcích a domácím prostředí nemocného (Tabulka 3). Podcenění odběru anamnézy může vést k indikaci zbytečných vyšetření, prodloužit diagnostický proces a oddálit stanovení správné diagnózy, na základě které může být nemocnému nabídnuta adekvátní léčba.

V rámci fyzikálního vyšetření nemocných by neměla být nikdy vynechána auskultace, protože fibrotizující intersticiální plicní procesy jsou provázeny poslechovým fenoménem krepitu. Krepitus je slyšitelný prakticky u všech nemocných s idiopatickou plicní fibrózou, pro kterou je dále charakteristický střední až vyšší věk nemocných a častější postižení mužů s anamnézou nikotinismu.

Pozornost je třeba věnovat i dalším příznakům, které mohou u pacientů dechové obtíže provázet a cíleně po nich pátrat. IPP mohou být a neřídka bývají první manifestací systémových nemocí pojiva, kromě

kloubních obtíží by měl padnout i dotaz na příznaky suchosti sliznic, dysfagických obtíží, Raynaudův syndrom a kožní změny.

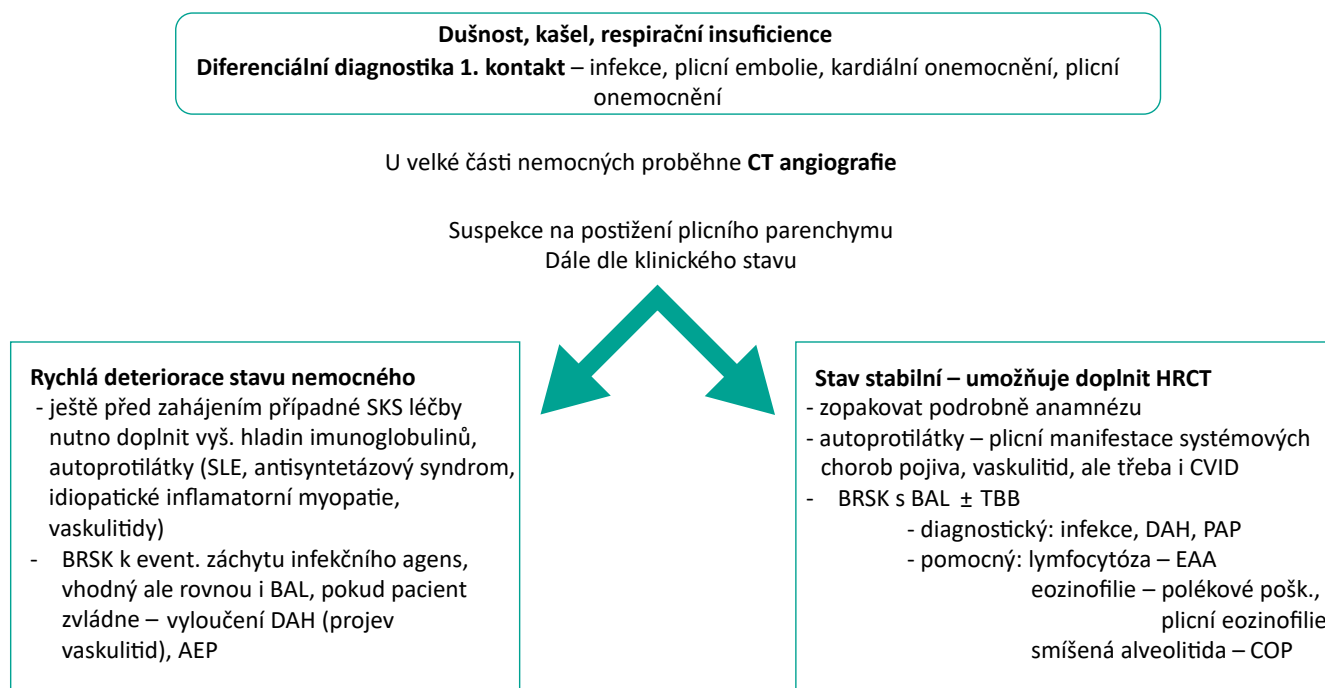
Co dělat, mám-li u pacienta podezření na IPP?

Dobře dostupný skiagram hrudníku a spirometrie k vyloučení/průkazu IPP nestačí. Určité diferenciativně diagnostické vodítko u neakutních pacientů může přinést vyšetření difúzní plicní kapacity pro oxid uhelnatý (TLco), kdy lze říct, že zcela normální hodnoty obvykle vylučují přítomnost významného IPP, s výjimkou alveolárních hemoragií. Vyšetření ale jednoznačně postižení plicního intersticia ani nepotvrdí, ani nevyloučí. Rozhodující úlohu hraje počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Nálezy získané prostřednictvím low dose počítačové tomografie (CT), CT vyšetření s kontrastní látkou, CT angiografie mohou vzbudit podezření na IPP, pro určení fenotypu IPP ale v žádném případě nestačí! Diagnostický postup se samozřejmě liší v závislosti na klinické závažnosti a průběhu onemocnění. Obrázek 1 shrnuje základní diferenciativně diagnostickou rozvahu a postup u nemocných s akutním a závažným průběhem onemocnění, obrázek 2 shrnuje obvyklá vyšetření, která slouží k diferenciativní diagnostice IPP

Tab. 3. Vztahy mezi anamnestickými údaji a intersticiálními plicními procesy

Rodinná anamnéza	Familiární intersticiální plicní procesy – dyskeratosis congenita, syndrom Heřmanského a Pudlák, plicní alveolární proteinóza, střádavé choroby, tuberózní skleróza (LAM), mutace surfaktantových proteinů, telomeropatie...
Osobní anamnéza	Idiopatické střevní záněty, autoimunitní hepatitidy, primární biliární cirhóza, systémová onemocnění pojiva včetně revmatoidní artritidy, anamnéza nádorového onemocnění, imunodeficity, kožní choroby, kardiovaskulární choroby – nutno znát i léčbu včetně potenciálně pneumotoxické medikace, i v minulosti (amiodaron, MTX, TNF-alfa inhibitory, cytostatika, immune check points inhibitory atd.)
Farmakologická anamnéza	Polékové plicní postižení – aktuální medikace se zaměřením na přípravky s vysokým rizikem pneumotoxicity
Abúzus	Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk, RB-ILD, ale i IPF – nikotinismus; difúzní alveolární hemoragie při abúzu kokainu, talkózy, silikózy
Pracovní a sociální anamnéza	Exogenní alergické alveolitidy, pneumokoniózy, poškození plic chemickými látkami, plicní alveolární proteinózy

LAM – lymfangioleiomyomatóza, MTX – meotrexát, TNF – tumor nekrotizující faktor, RB-ILD – respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením, IPF – idiopatická plicní fibróza

Obr. 1. Vyšetřovací postup u nemocných s akutně probíhajícím intersticiálním plicním procesem

CT – počítačová tomografie, SKS – systémově podávané kortikosteroidy, SLE – systémový lupus erythematosus, BRSK – bronchoskopie, BAL – bronchoalveolární laváž, DAH – difúzní alveolární hemoragie, AEP – akutní eozinofilní pneumonie, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, CVID – běžný variabilní imunodeficit, TBB – transbronchiální biopsie, PAP – plicní alveolární proteinóza, EAA – exogenní alergické alveolitidy, COP – kryptogenní organizující pneumonie

s méně dramatickým nástupem příznaků, kde je IPP vstupně prokázán HRCT vyšetřením plic.

Co nám napoví HRCT plic?

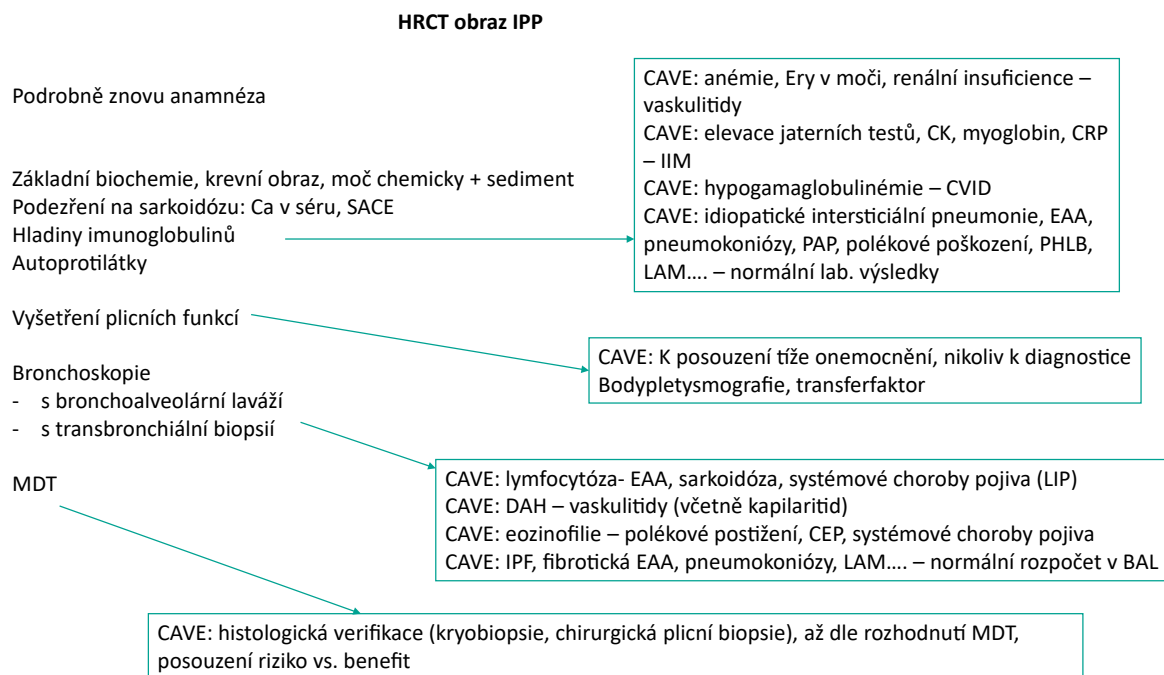
Distribuce a charakter morf detekovaných pomocí HRCT plic nejen prokáže přítomnost IPP, ale je důležitým diferenciálně diagnostickým vodítkem. Vyšetření přináší informace o dalších strukturách v oblasti hrudníku, včetně uzlin (mediastinální a hilová lymfadenopatie při sarkoidóze), pleury (pleurální plaky a kalcifikace při azbestóze), jícnu (dilatace jícnu nezřídka se stagnací potravy při systémové sklerodermii) atd., jejichž postižení může zúžit diferenciální diagnostiku.

Zatímco horní plicní laloky bývají dominantně postiženy u chorob vznikajících v příčinné souvislosti s jakoukoliv inhalační expozicí nebo u pacientů s pleuropulmonální fibroelastózou, obraz obvyklé intersticiální pneumonie je definován subpleurálním postižením s maximem dorzobazálně a s typickým kraniokaudálním gradientem. Centrálně

bývají naopak lokalizovány změny typické pro sarkoidózu nebo plicní alveolární proteinózu. Je třeba mít na paměti, že radiolog nestanovuje diagnózu, ale popisuje vzorce postižení. Tabulka č. 4 ukazuje, jaké choroby a vzorce postižení spolu mohou být asociovány. Kompletní výčet by významně přesahoval rámec sdělení, nicméně je důležité si uvědomit význam HRCT a spolupráce s radiologem v diagnostice IPP.

Potřebuji vždycky pro diagnostiku biopsii?

V minulém století byla zejména chirurgická plicní biopsie zlatým standardem v diagnostice IPP. Ne všichni pacienti jsou ale vhodnými kandidáty této metody, ať už z důvodu tíže postižení, přítomnosti komorbidit nebo jiných rizik, která výrazně snižují potenciální benefit chirurgické plicní biopsie. Popis vzorců postižení a rozvoj radiodiagnostiky významně přispěl k redukci počtu indikací, k dispozici máme navíc také možnost transbronchiální kryobiopsie, která má v indikovaných případech srovnatelnou výtěžnost a nižší morbiditu než chirurgická plicní biopsie.

Obr. 2. Vyšetřovací postup u nemocných s intersticiálním plicním postižením

HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, IPP – intersticiální plicní proces, SACE – sérový angiotenzin konvertující enzym, MDT – multidisciplinární tým, CK – kreatinkináza, CRP – C-reaktivní protein, IIM – idiopatické inflamatorní myopatie, CVID – běžný variabilní imunodeficit, EAA – exogenní alergické alveolity, PAP – plicní alveolární proteinóza, PHLB – plicní histiocytóza z Langerhansových buněk, LAM – lymfangoieiomatomyatóza, LIP – lymfocytární intersticiální pneumonie, DAH – difúzní alveolární hemoragie, CEP – chronická eozinofilní pneumonie, IPF – idiopatická plicní fibróza, BAL – bronchoalveolární laváž

Tab. 4. HRCT vzorec plicního postižení a asociace s konkrétními chorobami

Vzorec	Diagnózy
UIP	IPF, fibrotické exogenní alergické alveolity, plicní postižení při revmatoidní artritidě, plicní postižení při azbestóze
NSIP	Idiopatická NSIP, plicní postižení při systémových chorobách pojiva (vyjma revmatoidní artritidy), polékové poškození, exogenní alergické alveolity
OP	Systémová onemocnění pojiva (idiopatické inflamatorní myopatie), kryptogenní organizující se pneumonie, chronická eozinofilní pneumonie, sarkoidóza, difúzní alveolární hemoragie, postradiační poškození
Kombinace cyst a nodulů	Systémová onemocnění pojiva (Sjögrenův syndrom), lymfangoieiomatomyatóza, plicní histiocytóza z Langerhansových buněk
CPFE	IPF, exogenní alergické alveolity, systémové choroby pojiva
Noduly	Exogenní alergické alveolity, sarkoidóza, pneumokoniózy, lymfocytární intersticiální pneumonie, respirační bronchiolitida s intersticiálním plicním postižením, běžný variabilní imunodeficit, autoimunitní nemoci, polékové poškození, vaskulitidy – granulomatóza s polyangiitidou, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
Mlhovité opacity, mozaiková perfuze	Difúzní alveolární hemoragie, akutní eozinofilní pneumonie, exogenní alergické alveolity, postradiační poškození, deskvamativní intersticiální pneumonie, NSIP, chronická eozinofilní pneumonie, plicní alveolární proteinóza, sarkoidóza, kryptogenní organizující se pneumonie, systémové nemoci pojiva aj. autoimunitní procesy

HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností, UIP – obvyklá intersticiální pneumonie, NSIP – nespecifická intersticiální pneumonie, OP – organizující se pneumonie, CPFE – kombinace plicní fibrózy a emfyzému, IPF – idiopatická plicní fibróza

Zatímco diagnostika idiopatické plicní fibrózy (IPF) v současné době v typických případech nevyžaduje ani bronchoalveolární laváž, natož pak jakoukoliv biopsii, v některých případech je odběr vzorku tkáně s průkazem typických histopatologických změn podmínkou pro jistou diagnózu. Jedná se o sarkoidózu, kdy histologický průkaz epitelioidního granulomu není požadován pouze u nemocných s iniciální manifestací v podobě Loefgrenova syndromu – k odběru vzorku tkáně u nemocných s izolovaným nitrohrudním postižením nežádka využíváme ultrazvukem navigovanou punkci uzlin a transbronchiální biopsii či biopsii bronchiální sliznice. Dalšími nemocemi, kde se bez histopatologického vyšetření neobejdeme, jsou plicní histiocytóza z Langerhansových buněk a většina případů lymfangoieiomatomyatózy.

Před indikací kryobiopsie nebo chirurgické plicní biopsie by měl být případ daného pacienta konzultován v rámci multidisciplinárního týmu, kterého se musí účastnit minimálně pneumolog a radiolog. Tento postup výrazně snižuje morbiditu a mortalitu nemocných a zvyšuje výtečnost správně indikovaných vyšetření.

S jakými IPP se s největší pravděpodobností v praxi setkám?

S nemocnými s IPP se mohou setkat lékaři napříč všemi odbornostmi. Rozhodně neplatí, že např. oftalmolog může tuto kapitolu v učebnici s čistým svědomím vynechat, protože se přece jedná o plicní problematiku. Je to právě naopak, IPP postihujících izolovaně pouze

respirační trakt je méně než multisystémových chorob, kde mimo jiné může dojít v rámci základního onemocnění také k poškození plic.

Nejčastějšími IPP s primárním izolovaným poškozením plicní tkáně jsou exogenní alergické alveolitidy (EAA) a IPF. Výrazně častější jsou nemoci, které postihují nejen plic, ale v různé míře také další orgány – v klinické praxi je to sarkoidóza a systémové choroby pojiva.

Závěr

V diferenciální diagnostice intersticiálních plicních procesů hraje zcela klíčovou úlohu správně odebraná anamnéza. K průkazu IPP a popisu

fenotypu plicního poškození se neobejdeme bez HRCT plic. Problematika IPP má obrovský mezioborový přesah a nezřídka vyžaduje diagnostiku a další management spolupráci lékařů více odborností. Iniciálně se s pacienty s IPP mohou potkat nejen pneumologové, ale zejména praktičtí lékaři, internisti, revmatologové nebo gastroenterologové. Diagnostikou a diferenciální diagnostikou by se měl vždy zabývat minimálně pneumolog ve spolupráci s radiologem, komplikované případy a taktéž všechny případy nemocných s fibrotizujícím intersticiálním plicním poškozením jsou indikovány ke konzultaci v Centru pro intersticiální plicní procesy. Léčba závisí vždy na finální diagnóze a bývá taktéž mezioborová.

LITERATURA

1. Aktuální a pravidelně aktualizované doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu řady IPP, stejně jako aktuální a aktualizovaný seznam Center pro diagnostiku a léčbu IPP jsou k dispozici na www.pneumologie.cz – Guidelines | Pneumologie (navštíveno 14. 1. 2023) a Sekce pro intersticiální plicní procesy | Pneumologie (navštíveno 14. 1. 2023)
2. Matěj R, Polák J, Vašáková M. Intersticiální plicní procesy (2. vydání). Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978-80-7345-488-3

3. Kočová E, Kozíar Vašáková M (ed.) et al. HRCT u intersticiálních plicních procesů v instruktivních kazuistikách (3. vydání). Maxdorf: Praha 2021. ISBN 978-80-7345-712-9
4. Šterclová M et al. Progredující fibrotizující intersticiální plicní procesy. Maxdorf: Praha 2022. ISBN 978-7345-741-9.