

Polékové postižení plic a jiné IPP

Ladislav Lacina, 2/2022

Klinika pneumologie, FN Bulovka

Pro atestační kurz 2022



Druhy nežádoucích účinků

1) Vyplyvající z normálního farmakologického účinku:

(nežádoucí účinky typu A)

- antikoagulancia -> hemoptýza
- antihypertenziva -> hypotenze

předvídatelné
výrazná dávková závislost

2) Nevyplyvající z normálního farmakologického účinku:

(nežádoucí účinky typu B)

- alergické reakce
- ACE inhibitory & kašel

nepředvídatelné
vágní dávková závislost

Farmakovigilance

- **Závažný nežádoucí účinek:**
 - má za následek některé z následujících:
 - úmrtí
 - ohrožení života
 - nutnost přijetí do nemocnice (nebo prodloužení pobytu)
 - trvalé či významné poškození zdraví
 - vrozená vada u potomků
- **Neočekávaný nežádoucí účinek:**
 - jeho projev či závažnost je v rozporu s SPC (či obdobného dokumentu u neregistrovaných léků)
- **Na SÚKL je třeba hlásit podezření na závažné či neočekávané vedlejší účinky:**
 - pacienti: mohou hlásit
 - zdravotníci: ze zákona musejí hlásit
 - držitelé registrace: také musejí hlásit
 - <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Polékové postižení plic a jiné IPP

DIRD – drug induced respiratory disease

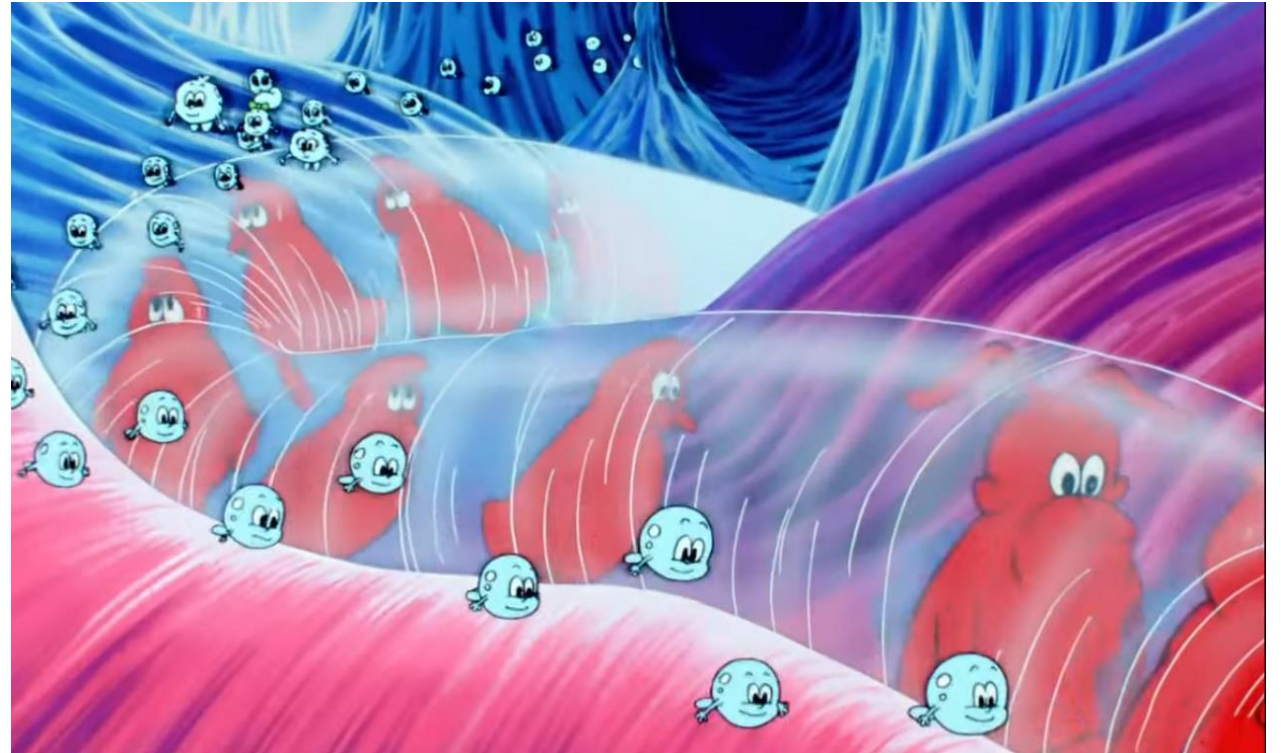
DILD – drug induced lung diseases

DIILD – drug induced interstitial lung diseases

- Onemocnění plic v důsledku užívání léčiva
 - dny, měsíce, i roky po expozici
- Musí být i vnímavost ze strany pacienta
 - Ta se může v průběhu života měnit
 - Riziková populace:
 - Starší nemocní s preexistujícím plicním postižením
- Většinou závislost na užívané dávce
(ale ne vždy)
- Vzácněji závislost na kumulativní dávce

Co může být postiženo? (funkční podjednotky plic)

- 1) **Rozvod vzduchu - bronchy**
- astma-like symptomy, bronchospasmy
- 2) **Rozvod krve – malý krevní oběh**
- poléková plicní hypertenze
- 3) **Pojivová tkáň (plicní intersticiium)**
- velmi mnoho typů postižení
- 4) **Pleura**
- fludiothorax, pneumothorax, bolest
- 5) ***Izolované respirační symptomy***
- kašel, bolest
- 6) ***Oportunní infekce z imunosuprese***
- *pneumocystic jirovecii, reaktivace TBC...*



Základní mechanismy poškození

1) Přímý cytotoxický efekt

- DAD (difuzní alveolární postižení)
- plicní edém / ARDS

(ARDS=akutní syndrom dechové tísně – nekardiální, dospělých)

- difuzní alveolární hemorrhagie

2) Nepřímé imunologické postižení

- NSIP, eosinofilní pneumonitidy

3) Alergická (anafylaktická reakce)

4) Léková interakce s jiným léčivem

Často se kombinují

Polékové postižení plicního intersticia (DIILD)

Incidence DIILD: 4,1 – 12,4 / 1 000 000 / rok

DIILD jsou asi 3-5% všech ILD

Nejčastěji:

- protinádorové léky
- DMARDs
- amiodaron
- antibiotika

Nicméně popsáno asi u 350 léčiv

A DIRD jako celek téměř u 1500 léčiv

Diagnostika

Je to o anamnéze!

Vysledování časové souvislosti s expozicí
- u amiodaronu může být i více než rok

Vyloučení alternativních diagnóz

Vymizení příznaků po vysazení léčiva

Návrat příznaků po znovuzavedení léčiva

Příznaky po předávkování léčivem

Souvislost jistá, pravděpodobná, možná, vyloučena

Diagnostika

Bioptovat?

- Ne
- Jen k vyloučení alternativní dg.

Biopsie přeci jen byla?

- Velmi variabilní klinický obraz
- Nejistí, které léčivo je vyvolavatel
 - Snad s výjimkou obrazu lipoidní pneumonie
 - aspirace lipofilních látek
 - někdy (a nepřesvědčivě) amiodaronová toxicita

Škálování závažnosti postižení

Grade 1 (mírná) - asymptomatické, pouze radiologický nález

Grade 2 (střední) - symptomatické, ale neomezující denní aktivity

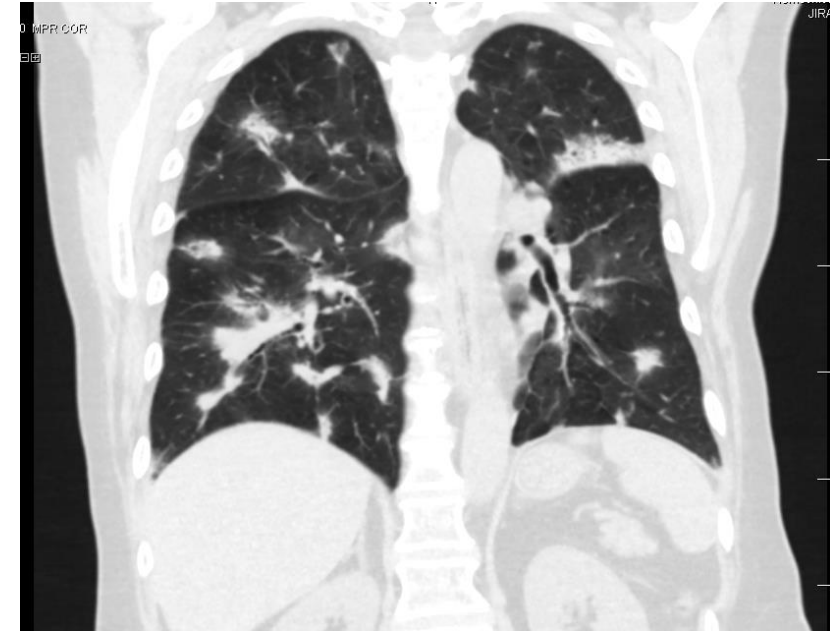
Grade 3 (těžké) - symptomatické, omezuje denní aktivity nebo vynucuje užívání kyslíku

Grade 4 (život ohrožující nebo invalidizující) – ohrožení života nebo nutnost plicního ventilátoru

Grade 5 (smrtící)

Obecně léčba

- **Lze-li lék vysadit, tak vysadit**
 - co když nelze? (např. zásadní protinádorový lék)
 - lze zkusit znovunasazení v nižší dávce
 - konzultace farmakologa ohledně interakcí
- **Často nasazení kortikoidů**
 - obv. Prednison 40-60mg/den po 2-3 týdny
 - u Amiodaronu déle
 - u kritických stavů: Metylprednison 500-1000mg/den po 3 dny a rychle snižovat
- **Redukce dalších pneumotoxických faktorů**
 - nekouřit
 - léčba infektů a dalších plicních nemocí



Po nivolumabu...

www.pneumotox.com

- Asi 1500 léků, neléků a fyzikálních procedur
- Všechny DIRD (dolní i horní cesty dýchací)
- Vyhledávání podle léku nebo podle typu postižení

Subakutní/chronická pneumonitida	370
ARDS	274
Plicní edém	218
Bronchospasmus/astmatická reakce	212
Eosinofilní pneumonie	202
Akutní pneumonitida	172
Difuzní alveolární krvácení	151
Angioedém	123
Organizující se pneumonie	115
Pleurální výpotek	104

[Acupuncture](#)

Acupuncture. May produce adverse respiratory effects and cardiac injury including hemopericardium, pericardial tamponade and pneumothorax (PMID 11829156, 18538597, 21093944, 22936058)

Last update 13/12/2019



V - Pleural and/or pericardial involvement

V.e	Hemothorax - Serosanguineous pleural effusion	
V.f	Pneumothorax	
V.h	Chylothorax	
V.n	Hemopericardium - Bloody pericardial effusion	
V.y	Bilateral tension pneumothorax (can be fatal)	
V.ab	Pneumothorax, bilateral	

VI - Pulmonary vasculopathies

VI.r	Septic pulmonary embolism	
------	---------------------------	--

XII - Cardiovascular involvement / toxicity

XII.c	Pericardial effusion (w/wo tamponade)	
XII.y	Pneumopericardium	
XII.ae	Aortic dissection	
XII.am	Cardiac injury/trauma	
XII.at	Aortitis	



<10 případů



10-50 případů



50-100 případů



100-200 případů



>200 případů



v2.2

The Drug-Induced Respiratory Disease Website

Philippe Camus, M.D.
Dijon, France



BROWSE

DIAGNOSING DIRD



Browse by »

DRUGS

PATTERNS

Amiodarone



The innumerable possible adverse effects must be checked in every patient on amiodarone (PMID 28643175). Preventative guidelines for monitoring must be adhered to (PMID 28643175). The most typical pattern of involvement is referred to as 'Amiodarone Pulmonary Toxicity' (APT) (PMID: 15062598, 23835168). Reviews at 15062598, 18460037, 22529166, 23835168. Ruling out left heart failure and its impact of PFT is important (PMID 23326457, 2337106). Imaging at PMID 11332563. Wide spectrum of respiratory manifestations can be seen. Occasionally severe or fatal. Adverse pulmonary effects can develop acutely over a few days (PMID 22315750) or up to a decade into treatment. Peak onset is 6-12 months and is somewhat dose-related. Patchy opacities in the context of malaise, cough, moderate fever and pleuritic chest pain is suggestive. Can produce an ARDS picture, especially in the postoperative setting. High attenuation numbers (>70 HU) of liver and thyroid on unenhanced CT are suggestive. Drug discontinuance, though necessary, often does not suffice and steroids are indicated. Management of underlying arrhythmia essential. Prolonged corticosteroid therapy often indicated. Most patients exhibit late cicatricial opacities. In a few, pulmonary fibrosis follows. Pulmonary toxicity can develop after low-dose amiodarone (PMID 9283542). Guidelines for monitoring available at PMID 10871966, 14749697, 19399307, 21507859, 21870892, 23640245. Studies indicate that these are suboptimally implemented. Relative risk of AE for each organ system vs. placebo available at PMID 31871983

Last update 30/12/2019



I - Interstitial/parenchymal lung disease

I.a	Pneumonitis (ILD) - Acute, diffuse, severe (w/wo the features of ARDS)	3
I.b	Pneumonitis (ILD) - Subacute - chronic	5
I.c	Eosinophilic pneumonia (pulmonary infiltrates and eosinophilia)	2
I.d	Organizing pneumonia pattern (an area or areas of consolidation on imaging)	2
I.f	Acute fibrinous organizing pneumonia (AFOP)	1

To je to samé

I.g	Pulmonary fibrosis	3
I.h	Subclinical pulmonary infiltrates/ILD	2
I.k	Lung nodule or nodules	3
I.l	Diffuse alveolar damage (DAD) (see also under IIb and XVf)	3
I.s	A mass or masses	1
I.u	Relapsing or migrating pneumonitis/pneumonia (see also Id)	1
I.w	Rapidly progressive ILD/pulmonary fibrosis (Hamman-Rich syndrome)	2
I.z	An area or areas of consolidation	3
I.aa	Delayed ILD, -pneumonitis, -fibrosis	2
I.at	Amiodarone pulmonary toxicity - Amiodarone lung	5

II - Pulmonary edema - Acute lung injury - ARDS

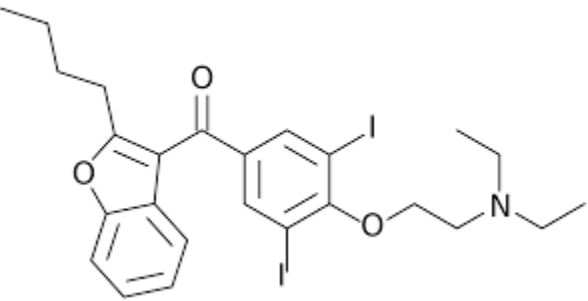
II.b	ARDS - Acute lung injury	3
II.l	Postoperative ARDS	2

III - Pulmonary/alveolar./airway hemorrhage/bleeding

III.a	Alveolar hemorrhage, diffuse (DAH)	2
III.c	Hemoptysis	1

IV - Airway involvement

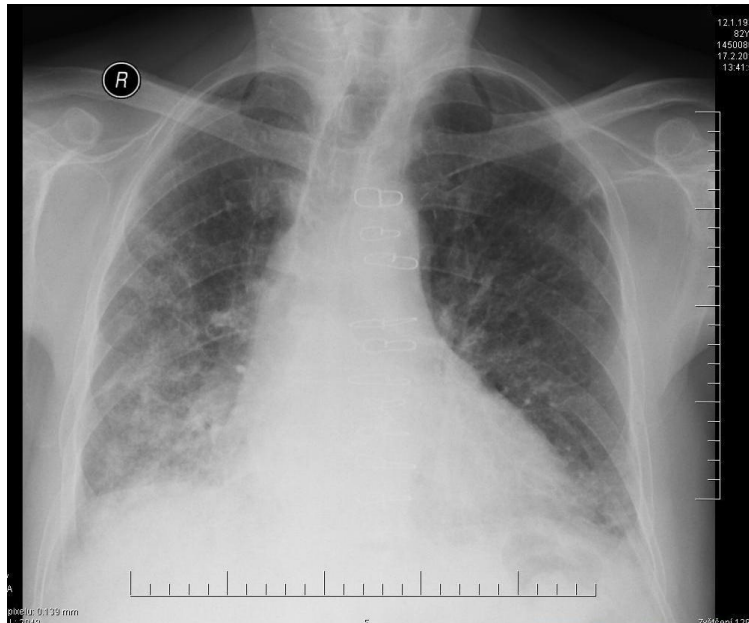
IV.a	Bronchospasm - Wheezing - Asthma	1
IV.d	Cough (Ione)	2
IV.r	Airway pigmentation (black, bluish, petechial)	1



„Amiodaronová plíce“



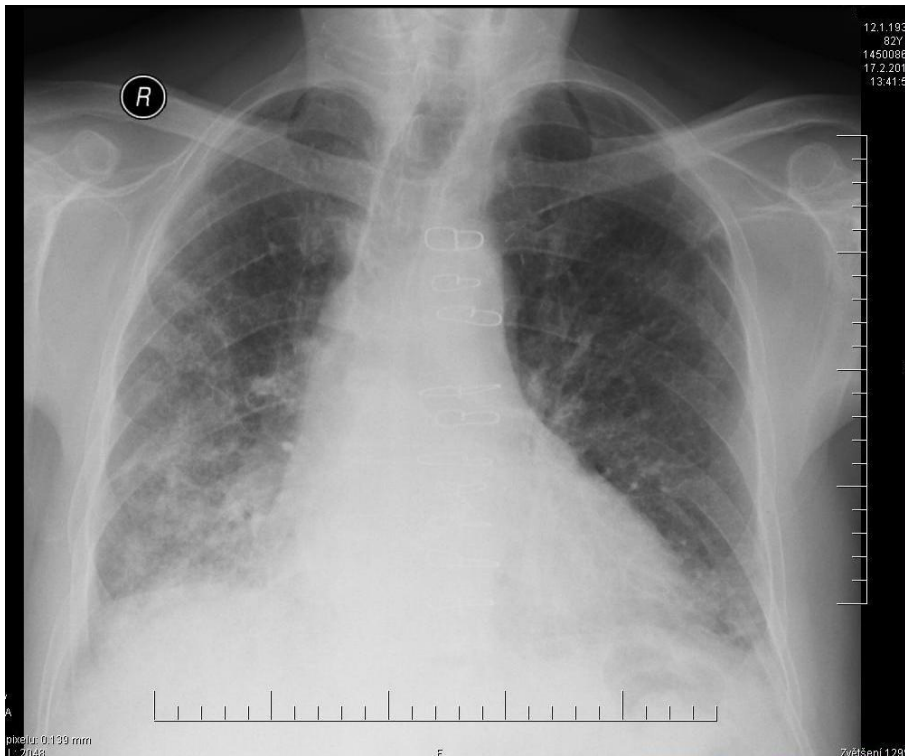
- Přímé (cytotoxické) i nepřímé působení
- Nejčastěji chronická pneumonitida (neeosinofilní)
- Biol. poločas amiodaronu je 45 dní *(a třeba Concor 12 hodin)*
- Latence: 2M až několik let *(nejčastěji 6-12M)*



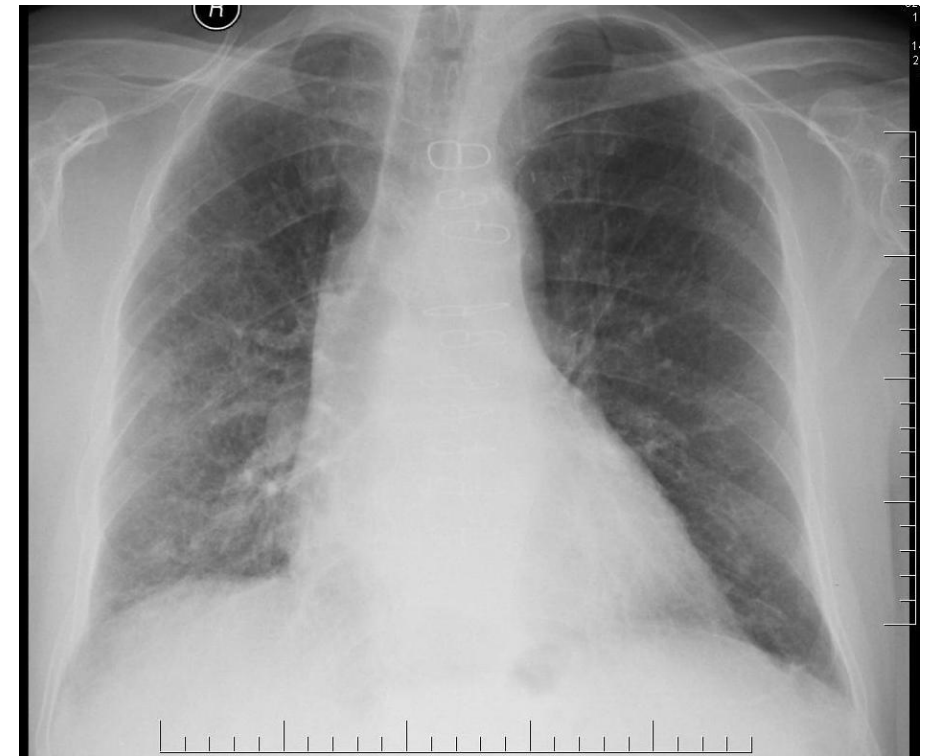
„Amiodaronová plíce“

- Vyšší pravd. u dávek nad 400g/den
- Roční incidence 1%-5% léčených
- Cytotoxické mechanismy:
 - Kumulace fosfolipidových komplexů v plicích
(jenže často i u bezproblémově léčených)
 - Silně lipofilní -> narušuje lipidové dvojvrstvy
 - vytváří kyslíkové radikály
 - interference s ACE receptory
- BAL: velmi nespecifické a proměnlivé
 - Někdy ale „foamy cells“ – pěnovité makrofágy (i v případné biopsii)

„Amiodaronová plíce“



6M po vysazení
amiodaronu
(a po prednisonu)



Amiodaron: vysadit, nikdy nevracet, kardiolog rozhodne o alternativě

Prednison: iniciálně 40-60mg; snižovat, celkově 3-6M

- Trvalé zlepšení? 😊 - Relaps? -> Znovu 40mg Prednisonu, snižovat pomaleji, celkem 12M

💀 Úmrtí v důsledku amiodaronové plíce v 10% případů 💀

„Methotrexátová plíce“

- **Methotrexat** – imunosupresivum, cytostatikum, DMARD
- derivát kyseliny listové – blokuje její funkci
 - ve výsledku inhibuje buněčné dělení
- Toxické efekty na: plíce, játra, kostní dřeň
- Projevy v plicích:
 - obv. EAA, vzácněji OP a AIP
- Po několika týdnech či měsících užívání



Matilla M.F, Comella N.F., Cuesta J.A.C.; Pneumonitis induced by methotrexate. Long-term follow-up of one case and brief review of the literature.; Medical Research Archives, Vol. 5, Issue 7, July 2017

„Methotrexátová plíce“

- Četnost: není jasná, ale asi se dost přeceňuje
 - Dřívější odhady: 1-8% léčených
 - Novější odhady: <0,5%
- Vzácná, ale může vést k respiračnímu selhání
- U některých je riziko vyšší:
 - Preexistující intersticiální plicní proces
 - Věk > 60 let
 - Hypoalbuminemie
 - Diabetes

Jiné toxicity Methotrexatu

- **Jde o rizikové léčivo:**

- dávkování 1xT
- nutnost souběžného podávání kys. listové
- předávkování (např. při užívání 1xd) má **závažné důsledky**
- remise NÚ po vysazení je zdlouhavá
- kumulace MTX v pleur. výpotku a ascitu (řešit punkcí)

- **Na trávicí trubici**

(stomatitida, jícnové a žaludeční vředy, hemateméza, hemorrhagická enteritida, perforace střeva)

- **Krvetvorba**

(anémie, leukopénie, trombocytopenie)

- **Hepatotoxicita, nefrotoxicita**

- **Riziko oportunních infekcí**

(hlavně reaktivace chron. hepatitid a inf. *Pneumocystis jirovecii*)

Protinádorová léčba

- **Taxany (docetaxel, paclitaxel,...)**

- vyvolávají kapilární exsudaci, tj.: plicní edém, pleurální výpotky
- vzácněji intersticiální pneumonitidu
- dny až týdny po podání (*ne nutně po 1.cyklu*)
- incidence: 1-5% léčených

- **Tyrosinkinázové inhibitory**

- incidence 0-5,7 % (gefitinib 1 %; erlotinib 4,5 %, afatinib 10 %, osimertinib 4 %)
- manifestace do 4 týdnů od zahájení léčby, akutně vzniklá dušnost s hypoxií.
- zvýšené riziko u pac. s IPP nebo s CHOPN

Protinádorová léčba

- **Nádorová imunoterapie**

- léčba inhibitory PD-1 nebo PD-L1

- *odhad: 3% léčených*

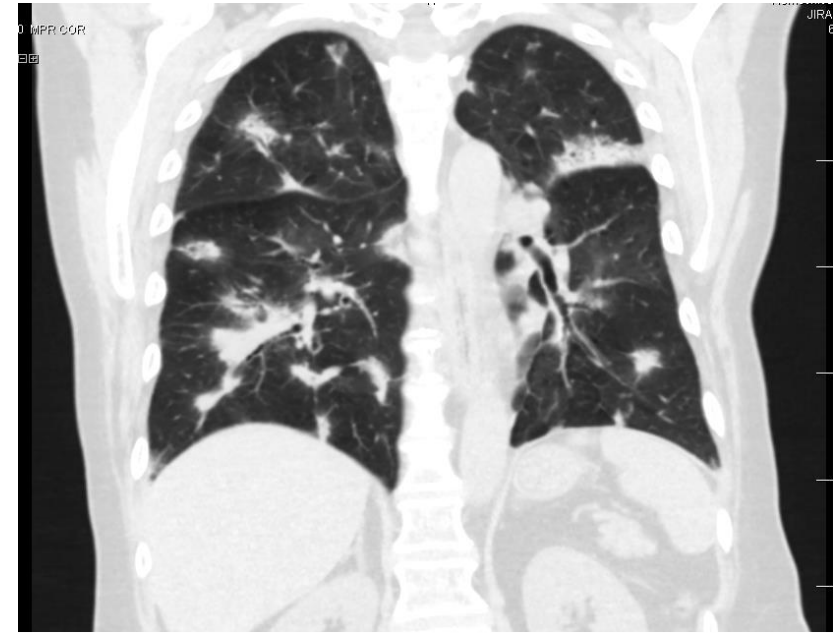
- inhibitor CTLA-4 (ipilimumab [léčba melanomu])

- *odhad: 10% léčených*

- medián do vzniku: 3M

- až u 1/3 asymptomatická, jindy závažná až fatální

- může být kombinováno s jinými orgánovými komplikacemi



Po nivolumabu, vlastní archív

„Nitrofurantoinová plíce“

Nitrofurantoin – ATB pro léčbu močových infekcí

- plicní poškození u <1% léčených
- 80% akutní forma, 20% subakutní či chronická
- může být spojeno s eosinofilií
- většinou příznivý průběh
- obv. stačí vysadit léčbu, kortikoidy vzácně

Akutní forma:

- průměrně po 9 dnech léčby (ale může být i po 1.dávce)
- patogeneticky hypersenzitivita (IgE nebo imunokomplexy)
- horečky (82%), dušnost (60%), dráždivý kašel (42%)

Chronická forma:

- po několika měsících
- převážně cytotoxické postižení
- horečky výjimečně

ACE inhibitory

Kašel:

- asi u 10% léčených (a u Číňanů téměř 50%)
- suchý, dráždivý
- obvykle po 1-2 týdnech, výjimečně opožděn o několik měsíců
- při vysazení obv. mizí do týdne
- mechanismus není znám - nějak souvisí se substancí P a s bradykininy

Bronchospasmy:

- u 5% léčených
- časteji u astmatiků

Angioedém:

- u 0,1-0,7% léčených
- otékání rtů, jazyka, obličeje
 - může rozšířit na hrtan (nebezpečné)
- intestinální angioedém -> bolesti břicha
- u ACEi: bez svědění, bez vyrážky
- Kortikoidy nepomáhají
(protože je to bradykininová reakce)



Hanzlíková J., Interní medicína pro praxi, 012; 14(1)

Drogy

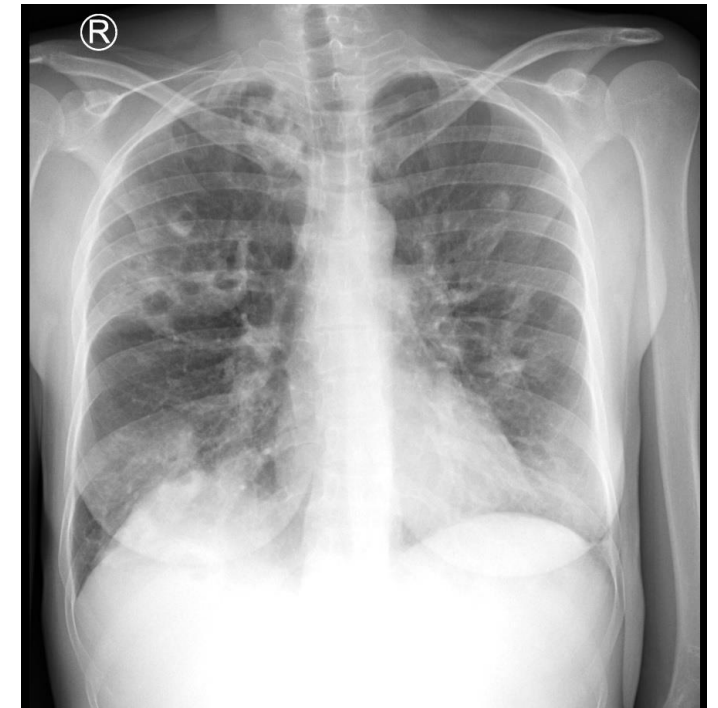
- Týká se především i.v. aplikace
(menší míře inhalační aplikace)
- Efekt drogy samotné X efekt balastních látek



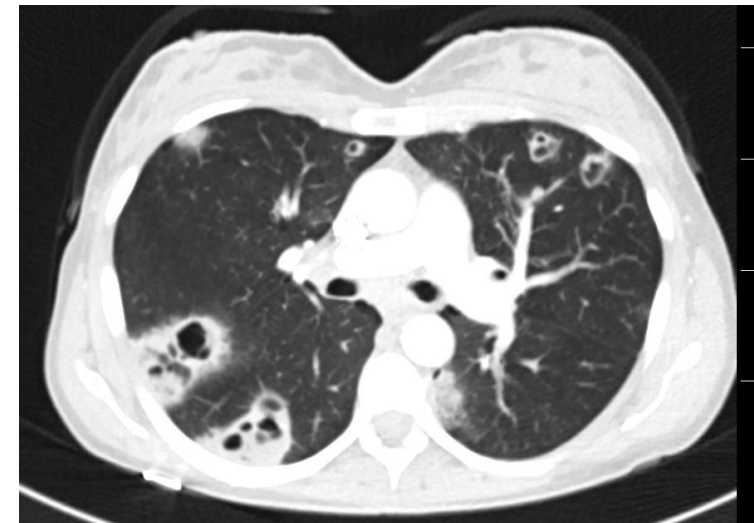
Hlavně při i.v. aplikaci drcených tablet (Metadon)

- **Neodborná až velmi riziková aplikace**

- zejm. infekční komplikace
 - septické emboly do plic
 - zdroj: vegetace na trikuspidální chlopni srdce
(nebo žilní systém)
 - pneumonie (i.v. narkomani mají 10x častěji pneumonie)
 - nemoci HIV pozitivních



Vlastní archív, septické emboly u narkomanky



Drogy

- **Nekardiální plicní edém**
 - zejm. při předávkování opiáty
 - řidčeji i.v. kokain
 - asi kombinovaný patogenetický mechanismus
 - patrně dominuje přímé cytotoxické postižení
 - v menší míře neurogení vasodilatační efekt
- **Granulomatóza z cizích těles**
 - spíše z balastních látek (talek...)
- **Pneumonitida typu NSIP nebo OP**
- **Difuzní alveolární hemorrhagie:** většinou při předávkování
- **Plicní hypertenze**
 - na podkladě opakovaných drogou stimulovaných vasokonstrikcí
 - nebo v souvislosti s mnohočetnými cévními granulomy
- **Kardiální plicní edém**
 - výsledek toxických efektů na srdce

Nekardiální plicní edém (ALI) / ARDS

Akutně vzniklý edém plic

- na podkladě zvýšené permeability kapilár
(poškození endotelu kapilár)
- tzn. jde o přímé postižení plic

- *t.j. nikoliv na podkladě městnání v cévním řečišti
(to by bylo nepřímé /kardiální/ postižení)*

- Nové oboustranné plicní opacity
- Nová (zhoršená) dušnost
- **Vyloučeny jiné nemoci v diff.dg:**
 - bilat. pneumonie
 - **Ale: otok plic v rámci šokového stavu
„je povolen“**
 - kardiální příčiny
 - difuzní hemorrhagie
 - akutní plicní vaskulitida, defekt surfaktantu...



Nekardiální plicní edém (ALI) / ARDS

ARDS je podskupina nekardiálního plicního edému

- Kromě předchozích kritérií musí být splněno i kritérium závažnosti
 - Hypoxémie nereaguje na oxygenoterapii a je nutná vent. podpora (či CPAP)
 - Škálování podle poměru PaO₂/FiO₂
 - mírná ARDS: PaO₂/FiO₂ < 300mmHg (<40kPa)
 - střední: PaO₂/FiO₂ < 200mmHg (<27kPa)
 - těžká: PaO₂/FiO₂ < 100mmHg (<13,3kPa)

💀 Smrtnost: 40% 💀

Různé léky, ale asi nejčastěji drogy: heroin, kokain

Polékové eosinofilní pneumonie (CEP a AEP)

V BAL by mělo být alespoň 25% eosinofilů

Co říká literatura?

„Bartal C, Sagy I, Barski L, Drug-induced eosinophilic pneumonia (A review of 196 case reports) Medicine (Baltimore), 2018 Jan; 97(4)“

- 32: daptomycin → ATB proti G+, zejm. MRSA a VRE
- 32: mesalazin - nepoužitelný na pneumonie (deaktivován surfaktantem)
- 17: minocyklin
- 13: sulfasalazin
- 12: nitrofuranoïn
- 4: amiodaron
- 4: amitryptilin
- (1-3): mnoho dalších léků

Promítnutí do periferní eozinofilie:

- 80% CEP (chronická eosinofilní pneumonie)
- 20% AEP (akutní eosinofilní pneumonie)

DRESS syndrom

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

- vzácná forma hypersenzitivní reakce na léčivo
 - obv. 2-8 týdnů po nasazení léku
 - febrilie
 - kožní vyrážka
 - malátnost
 - lymfadenopatie
 - často periferní eozinofilie
 - obvykle orgánové postižení
 - nejčastěji játra a ledviny
 - méně často plíce, pankreas, srdce a mozek
 - 80% dušnost, 50% intersticiální postižení, 30% ARDS, 20% pleur. výpotky

Nejčastěji antikonvulziva, sulfonamidy, alopurinol, abacavir,...

Léčba: vysazení léku, při org. postižení kortikosteroidy, ev. IVIG

Postižení cévního řečiště

- **Venookluzivní nemoc** – HAK, bleomycin, karmustin
- **Tromboembolická nemoc** – HAK, fenytoin, prokainamid, retinoidy
- **Plicní hypertenze** – amfetaminy, fenfluramin, dexfenfluramin (někdy i ve volně prodejných přípravcích na hubnutí)
- **Vaskulitida** – nitrofurantoin, sulfonamidy, PNC, fenytoin, propylthiouracil
- **Krvácení včetně DAH** – antikoagulans, amiodaron, kokain, MTX, nitrofurantoin

Sarcoid-like reakce

- **V důsledku podávání léčiva se formují granulomy**
 - někdy jako u EAA, jindy jako u sarkoidózy
 - mohou převažovat v plicní tkáni nebo v mediastinálních/hilových uzlinách
- Od sarkoidózy vlastně odlišit nelze
 - ...protože nevíme, zda „klasická“ sarkoidóza není reakcí na neznámou noxu (poléková „sarcoid-like“ by tedy byla sarkoidóz na známou noxu)

+ antiTNF- α léčiva (etanercept, infliximab, adalimumab...)



Paradox, sarkoidóza se někdy anti-TNF léčí 😊

+ interferony

+ antiretrovirová terapie

+ inhibitory PD-1 a LD-L1

+/- methotrexat

Léčba:

- léčivo vysadit

- s kortikoidy zdrženlivost

(stejně jako u „normální sarkoidózy“)

Lupus-like reakce

- **Poléková reakce vyvolávající systemový lupus erytematodes**

- může/nemusí zahrnovat lupusovou pneumonitidu
- ev. pleuritida/pleurální výpotek
- hlavně ale:
 - myalgie, artralgie
 - subfebrilie až febrilie
 - motýlovitý exantém a fotosenzitivita
 - riziko lupusové glomerulonefritidy

Pozn: Léky často vyvolají autoprotiátky, ale klinické projevy jsou mnohem vzácnější

Prokainamid (*není v ČR*): (u 1/3 osob na 1-roční terapii)

Hydralazin (*není v ČR*): 5-10%

antiTNF- α léčiva (etanercept, infliximab, adalimumab...) – většinou omezeno na kůži, ev. pleuru

Vzácné plicní nemoci

Alveolární proteinóza

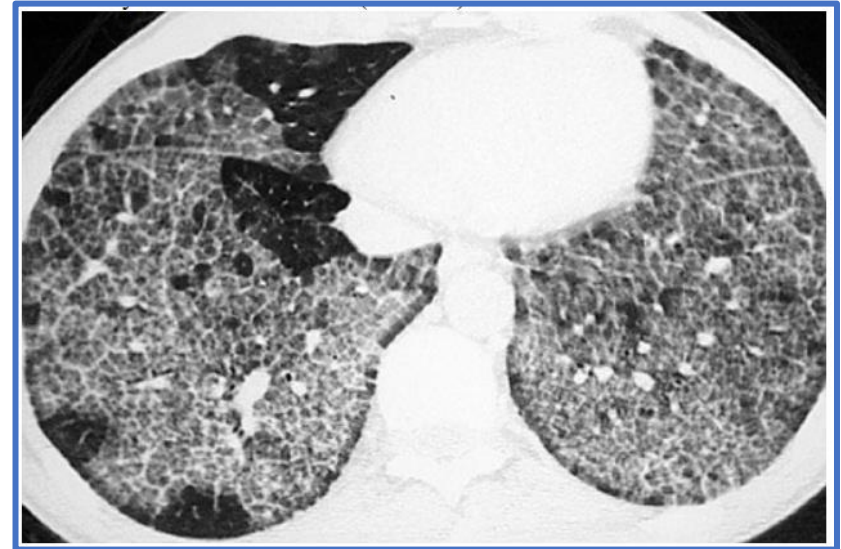
- Incidence: 0,2-5,1 / 1 000 000
- Podkladem je hromadění surfaktantu
 - u novorozenců: mutace v genech pro surfaktant
 - u dospělých: spíš problém s odklizením norm. surfaktantu
(obv. problém s **GM-CSF**, vzácněji defekt makrofágů)
- Rentgenologicky: obv. „crazy paving“
- Při BAL: „mléčný zákal“, barvitelný PAS-barvením

Symptomy:

progresivní dušnost
kašel
zvýšená produkce sputa
únava
zvýšená teplota

Crazy paving:

Ground-glass + zesílená septa



Talmadge E. King, MSD manuals

(<https://www.msmanuals.com/professional/multimedia/image/pulmonary-alveolar-proteinosis-ct-scan>)

Vzácné plicní nemoci

Význam GM-CSF u alveolární proteinózy

GM-CSF = granulocyte-macrophage colony stimulating factor

- Vylučován makrofágy, fibroblasty, T-buňkami a dalšími
- Signál „potřebujeme další makrofágy“
- Stálý přísun alveolárních makrofágů je nutný k odstraňování surfaktantu
- Může jít o poruchu tvorby GM-CSF, defekt receptoru pro GM-CSF, ale **nejčastěji o blokování GM-CSF**
 - blokování např. protilátkou
 - lze stanovit anti-GM-CSF

- Léčba:**
- u těžších průběhů bronchoskopická velkoobjemová laváž plic
 - desítky litrů proplachu plic

 - experimentálně dodání rekombinantního GM-CSF



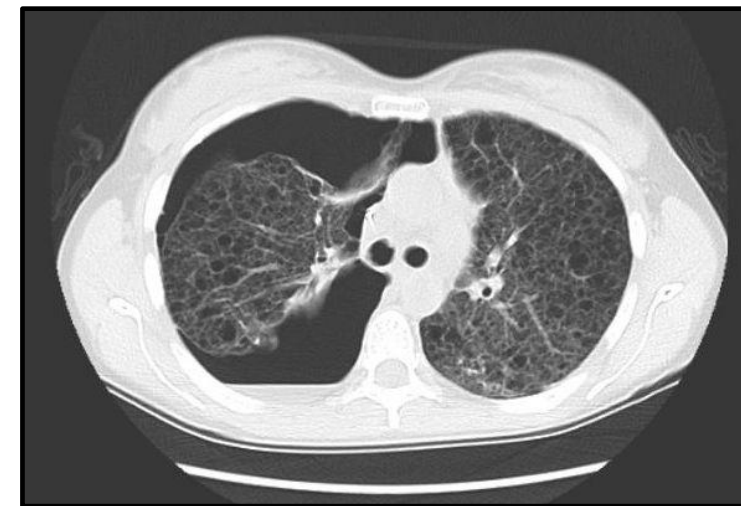
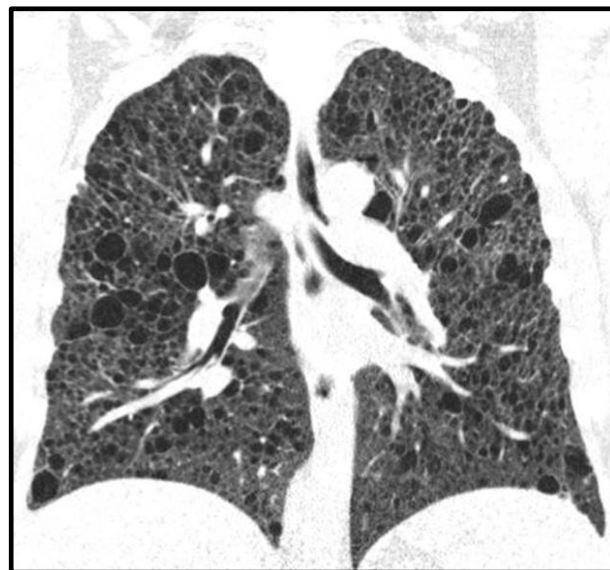
Vzácné plicní nemoci

Lymfangioleiomyomatóza (LAM)

- Dvě formy:
 - sporadická (s-LAM)
(*téměř vždy postihuje ženy ve fertilním věku*)
 - v rámci **tuberózní sklerózy** (ts-LAM)
(*někdy i u mužů*)
- Na podkladě proliferace abnormálních buněk hladké svaloviny (LAM buněk)
 - LAM buňky tvoří vlákna, která „zaškrcují“ bronchy a cévy → následně vznikají cysty

Projevy: dušnost při dominantně obstrukční poruše ventilace
pneumothoraxy
vzácněji: *hemoptýza, chylothorax, chyloperitoneum*

Obrázky z Radiopaedia (<https://radiopaedia.org/>)



Cystická destrukce plic, pneumothoraxy, chylothoraxy

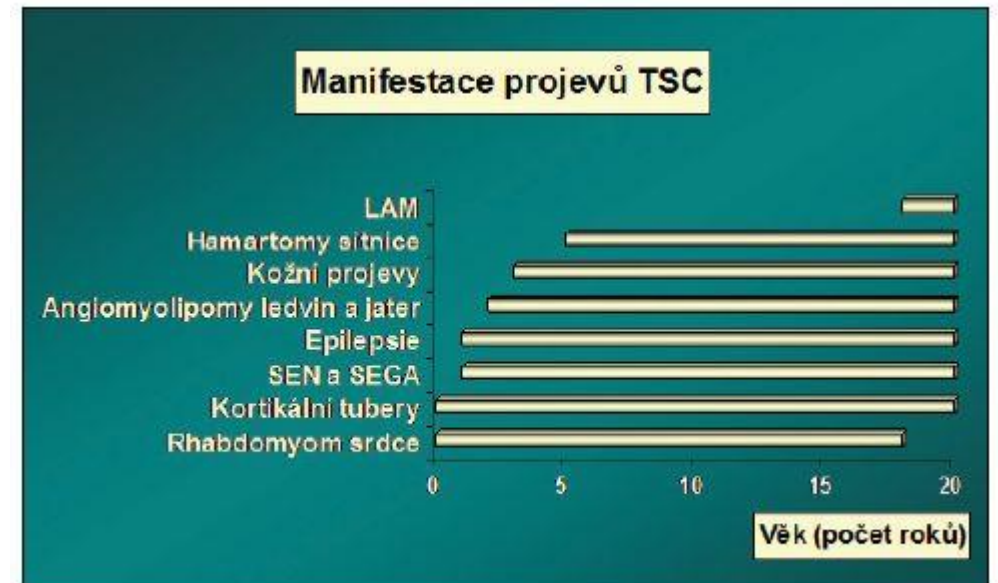
Vzácné plicní nemoci

Lymfangioleiomyomatóza (LAM)

- LAM buňky jsou neoplazie a lze je považovat za malignitu
- U pacientů s LAM bývají angiomyolipomy ledvin a lymfangioleiomyomy pánve
- s-LAM: prevalence 5-8 / 1 000 000 žen
- ts-LAM: incidence **tuberózní sklerózy**: 1/6000 až 1/10000 narozených; u 25-50% se rozvine LAM

Tuberózní skleróza:

- AD dědičné onemocnění
- mutace v genu TSC1 nebo TSC2 (k LAM vede častěji)
- ochablá kontrola nad buněčným dělením
 - vznik mnohočetných benigních nádorů
 - postihuje mnoho orgánů



Vzácné plicní nemoci

Lymfangioleiomyomatóza (LAM)

Terapie:

- nekouření
- léčba komplikací (hlavně pneumothoraxů)
- zvládání mimoplicních příznaků tuberózní sklerózy
- oxygenoterapie
- sirolimus (mTOR inhibitor) při zhoršování funkčního vyšetření
- zařazení do programu **transplantace plic**

Vzácné plicní nemoci

Alveolární mikrolithiáza

Hromadění mikrolitů v plicních alveolech

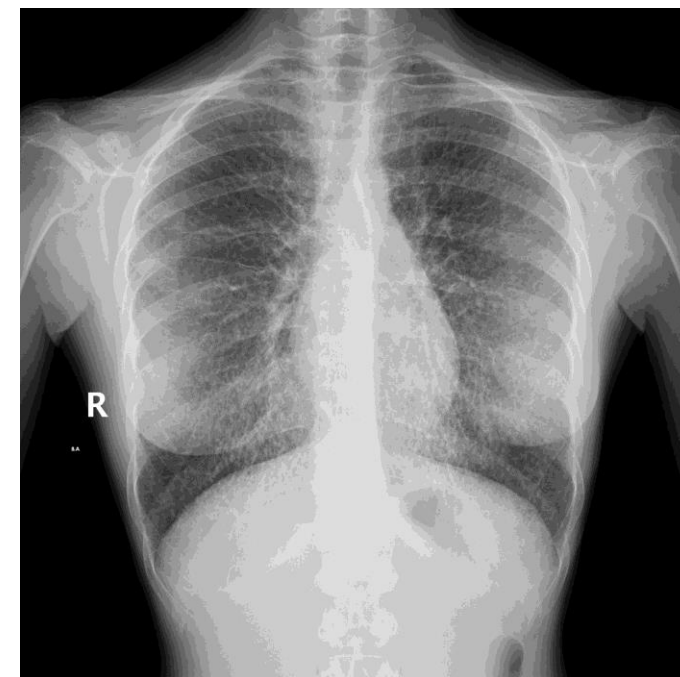
Mimořádně vzácné – celosvětově popsáno kolem 1000 případů

Podklad: inaktivační mutace genu SLC34A2 (sporadická či dědičná /AR-dědičnost/)

- na 4.chromosomu
- selhání vápníko-fosfátového transportéru z extracelulárních tekutin
- rozbíhá se chelatace vápníku fosforem
- ve výsledku vznik kalcio-fosfátových mikrolitů (do 3mm)

Pomalý náběh příznaků (dušnost, kašel)

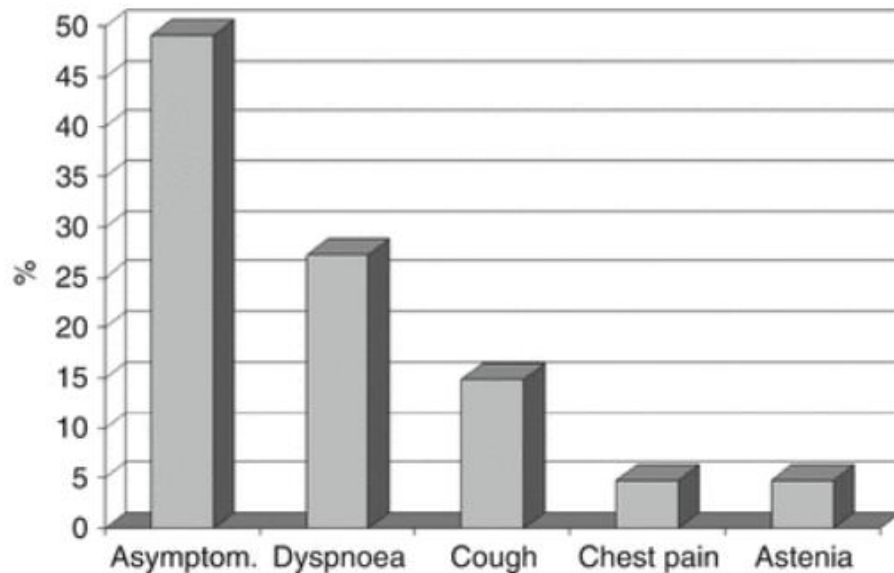
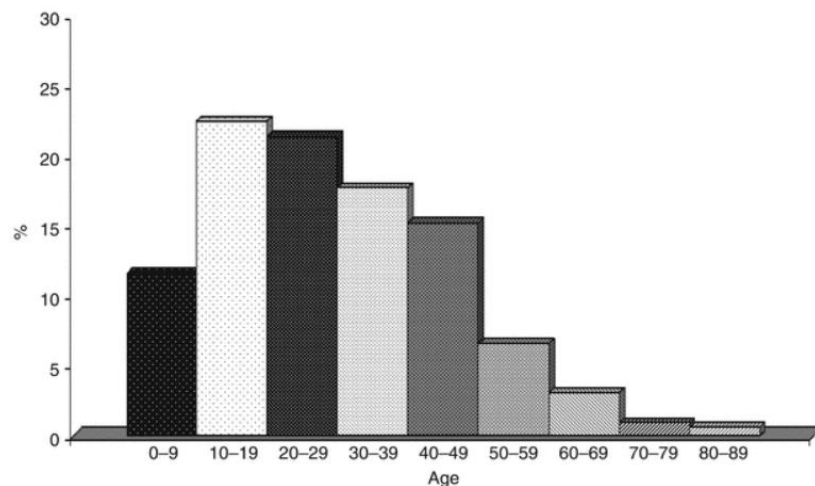
Plíce těžkne (může vážit i přes 4kg /normálně kolem 1,2kg/)



Obrázky z Radiopaedia (<https://radiopaedia.org/>)

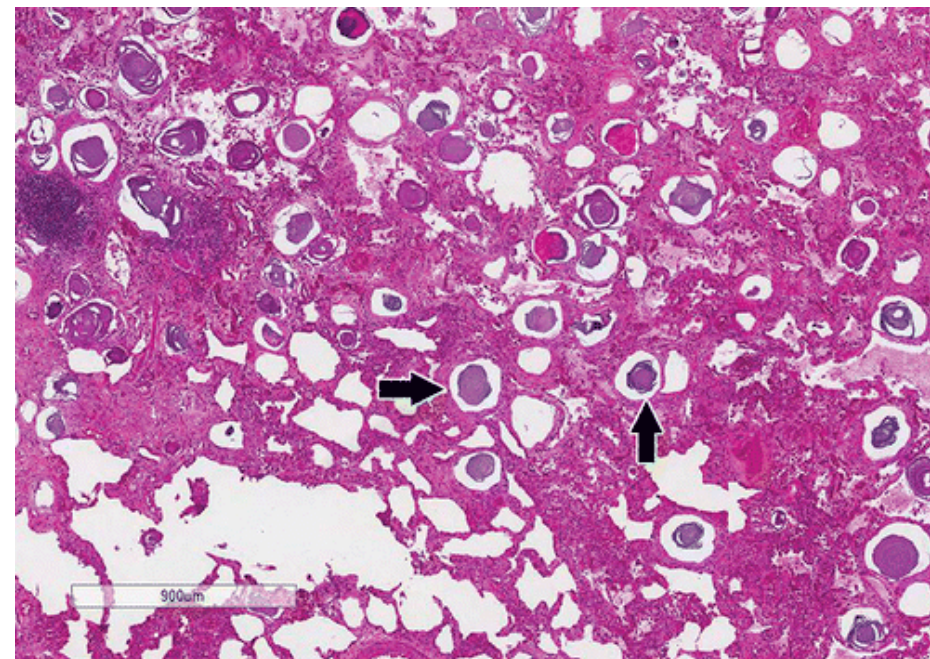


Alveolární mikrolithiáza

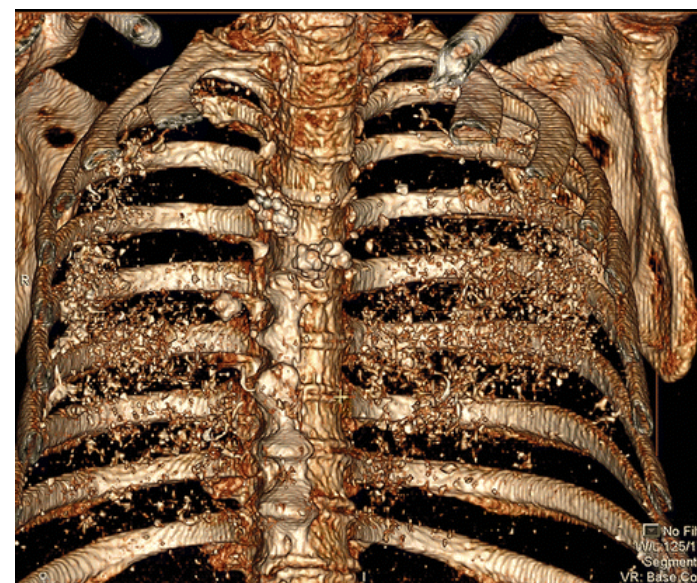


Léčba:

- Léčba resp. insuficience (oxygenoterapie)
- Transplantace plic
- ☹️ Velkoobjemové laváže plic nefungují ☹️



Delic A.J., Fuhrman C.R., Pulmonary Alveolar Microlithiasis: *AIRP Best Cases in Radiologic-Pathologic Correlation, Radiographics vol.36, No.5*



Diff.dg. alveolární mikrolithiázy:

Plicní metastatická kalcifikace

Benigní i maligní příčiny:

Při end-stage onemocněních ledvin X malignity s hyperkalcémií

Plicní dystrofická kalcifikace

Sekundární kalcifikace granulomů (postinfekčních, při jiných granulomatózách /sarkoidóza/)

Plicní osifikace

nodulární X dendriformní

Ektopická osifikace - lamelární depozice osteoidního materiálu

Silikóza

Diff.dg. alveolární mikrolithiázy:

Plicní metas

Plicní dystro

Plicní osifika

Silikóza



ity s hyperkalcémií

ních, při jiných

eriálu

To dáš!