

# Definice progredujících fibrotizujících intersticiálních plicních procesů a přístup k nemocnému

Autor: Martina Šterclová, 9. 10. 2020

## Úvod

Intersticiální plicní procesy (IPP) tvoří heterogenní skupinu onemocnění, v jejichž etiopatogenezi se různou měrou podílejí faktory zevního prostředí a genetická predispozice pacienta (1). Průběh IPP se může i v rámci jedné nosologické jednotky lišit – u nemocných se stejnou diagnózou se někdy můžeme setkat s dominantně zánětlivým obrazem, u jiného pacienta zase s fibrotickými změnami (například exogenní alergická alveolitida). Literatura udává, že cca u 40 % nemocných s jiným IPP než idiopatická plicní fibróza (IPF) dochází v čase k postupné progresi fibrotických změn (2).

**Progresivní fibrotizující fenotyp** s sebou nese mimo jiné zvýšené riziko rozvoje akutní exacerbace a vysoké riziko mortality, v některých případech srovnatelné s antifibrotiky neléčenou IPF. **Zhoršuje kvalitu života svého nositele a zvyšuje náklady na zdravotní péči.** Nemocní s progredujícím fibrotizujícím IPP jsou častěji kandidáty kombinované imunosupresivní léčby (i když s výjimkou plicního postižení u nemocných se systémovou sklerodermií je dat posuzující efekt různých imunosupresivních režimů na plicní funkce a prognózu pacienta poskrovnu) (3). Častěji se stávají kandidáty dlouhodobé domácí oxygenoterapie a v porovnání se stabilními fibrotizujícími IPP jsou až 7x častěji indikováni k plicní transplantaci.

Protože se tedy zcela jednoznačně jedná o prognosticky nepříznivý fenotyp, je třeba nemocným s progredujícím plicní fibrózou věnovat zvláštní pozornost (4). S ohledem na aktuální léčebné možnosti by všichni pacienti s progredujícím fibrotizujícím IPP měli být odesláni do **Centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů**, nálezy těchto pacientů by měly být konzultovány v rámci setkání **multidisciplinárních týmů** (jak k posouzení, zda se skutečně jedná o progredující fibrotizující IPP, tak k doporučení optimálního léčebného postupu).

## Definice fenotypu

Intersticiální plicní procesy, které se mohou manifestovat fibrotickým plicním postižením, shrnuje tabulka č. 1. **Diagnostika jednotlivých nosologických jednotek** se neliší od aktuálních doporučených postupů případně mezinárodně uznávaných standardů. Stanovení diagnózy progredujícího fibrotizujícího IPP patří do rukou multidisciplinárního týmu (MDT), který vyhodnotí výsledky provedených vyšetření a rozhodne o konečné diagnóze i u nemocných, kde doporučený postup

zatím chybí (nespecifická intersticiální pneumonie, polékové postižení apod.). MDT posoudí, zda má HRCT nález u pacienta charakter fibrotizujícího IPP (tabulka č.2), a posoudí, zda jsou naplněna kritéria progresu (tabulka č. 3). Progrese je hodnocena jako kompozitní ukazatel zahrnující radiologická, fyziologická a klinická data.

**Tabulka č. 1** Fibrotizující intersticiální plicní procesy

Dominující vyvolávající faktor	Nosologická jednotka	Příklady
Vnější faktory	Exogenní alergické alveolitidy	Organické a anorganické inhalační látky: farmářská plíce, plíce chovatelů ptáků, plíce milovníků horkých koupelí...
	Pneumokoniózy	Fibrogenní anorganické prachy: silikóza, azbestóza, uhlokopská pneumokonióza, tvrdokovová pneumokonióza...
	Polékové a postradiační postižení	Léčivé přípravky a zevní iradiace: amiodaronová plíce, metotrexátová plíce...
	Nemoci vyvolané kouřením	Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk (PHLB), s kouřením spojená intersticiální fibróza (SRIF)
	Fibrotická fáze syndromu dechové tísně dospělých (ARDS)	Syndrom dechové tísně dospělých: infekční etiologie (virové a bakteriální pneumonie), inhalace toxických par a plynů, otravy, posttransfuzní poškození, pankreatitida, tuková embolie, masivní aspirace, předávkování návykovými látkami...
	Poškození plic chemickými látkami	Toxické páry a plyny: sloučeniny chlóru, páry kovů, oxid dusičitý, oxid siřičitý, fosgen...
Vnitřní faktory	Autoimunitní onemocnění	Systémové choroby pojiva, idiopatické střevní záněty, autoimunitní hepatitidy, primární biliární cirhóza, vaskulitidy...
	Familiární plicní fibrózy	Dyskeratosis congenita, syndrom Heřmanského a Pudláka, Gaucherova choroba typ I, Niemann-Pickova choroba typ B...
	Posttransplantační syndromy	Restrictive allograft syndrom (RAS) jako projev reakce hostitele proti štěpu po plicní transplantaci, restriktivní plicní postižení

		jako projev reakce štěpu proti hostiteli po transplantaci krvetvorných buněk
Není známo	Idiopatická plicní fibróza	
	Nespecifická intersticiální pneumonie	
	Sarkoidóza	
	Neklasifikovatelná plicní fibróza	

**Tabulka č. 2** Radiologická definice plicní fibrózy (5, 6)

Morfa	Popis
Intralobulární linie	Jemné lineární opacity v rámci lobulu
Retikulace	Četné drobné lineární opacity připomínající síť (skiagram). Na HRCT definovatelné jednotlivé složky retikulací – zesílení interlobulárních sept, intralobulární linie, voština.
Voština	Klastr cystických útvarů průměru 3-10 mm, s dobře definovanou stěnou
Trakční bronchiektázie	Nepravidelná dilatace bronchů a bronchiolů v důsledku retrakčních změn způsobených fibrózou okolní tkáně
Distorze architektiky	Abnormální uložení anatomických struktur plicní tkáně, často doprovázené zmenšením objemu

**Požadavky na parametry počítačové tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) při posuzování fibrotizujících IPP:**

1. nativní vyšetření (bez kontrastní látky)
2. volumetrické (objemové)
3. rekonstrukce tenkých řezů ( $\leq 1,5$  mm)
4. zobrazení v poloze na zádech (inspirační skeny - objemové, expirační skeny – objemové nebo sekvenční), na břiše (jen inspirační skeny objemové nebo sekvenční), inspirační skeny vždy na vrcholu maximálního inspira
5. doporučená radiační dávka 1-3 mSv, nepoužívat CT s velmi nízkou radiační dávkou pod 1 mSv (ultra-low-dose)

**Tabulka č. 3** Definice progresu fibrotizujícího intersticiálního plicního procesu (7)

Hodnocené parametry	Progrese	Progrese
Relativní pokles FVC	O alespoň 10 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu	O alespoň 5 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu
Další nálezy	Nejsou potřeba	Současné zhoršování respiračních symptomů a/nebo zvětšování rozsahu fibrotického postižení plic
Interval hodnocení	Hodnoceno kdykoliv během posledních 24 měsíců před zahájením léčby antifibrotiky	Hodnoceno kdykoliv během posledních 24 měsíců před zahájením léčby antifibrotiky

FVC usilovná vitální kapacita

### **Léčba**

Léčba nemocných s progredujícím fibrotizujícím IPP probíhá **v souladu s příslušným doporučeným postupem případně mezinárodním standardem** (tabulka č. 4). Při tvorbě individuálního léčebného plánu je nutné respektovat případné kontraindikace jednotlivých léčiv a přidružená onemocnění pacienta. **Pokud k léčbě onemocnění, které je podkladem progredujícího fibrotizujícího IPP není k dispozici doporučený postup, rozhoduje o volbě léčebného postupu MDT** na základě přehledu dat o léčebných postupech prezentovaných lékařem Centra pro diagnostiku a léčbu IPP.

**Tabulka č. 4** Léčiva využitelná v terapii fibrotizujících intersticiálních plicních procesů

Dominující vyvolávající faktor	Nosologická jednotka	Léčiva
Vnější faktory	Exogenní alergické alveolitidy	SKS, azathioprin, MMF, leflunomid, cyklofosfamid, rituximab, pirfenidon, nintedanib
	Pneumokoniózy	Nintedanib
	Polékové a postradiační postižení (8, 9)	SKS, cyklofosfamid, MMF, infliximab, nintedanib
	Nemoci vyvolané kouřením (10)	Cladribin, nintedanib
	Fibrotická fáze syndromu dechové tísně dospělých (ARDS)	SKS, nintedanib
	Poškození plic chemickými látkami	SKS, nintedanib
Vnitřní faktory	Autoimunitní onemocnění	<p><b>Idiopatické inflamatorní myositidy</b> – SKS, MTX, azathioprin, MMF, cyklofosfamid, ciclosporin A, tacrolimus, rituximab, nintedanib (11)</p> <p><b>Systémový lupus erytematodes</b> – SKS, MTX, azathioprin, MMF, cyklofosfamid, rituximab, belilumab, nintedanib (12, 13)</p> <p><b>Systémová sklerodermie</b> – SKS, azathioprin, MMF, cyklofosfamid, rituximab, tocilizumab, nintedanib (14-19)</p> <p><b>Sjögrenův syndrom</b> – SKS, azathioprin, MMF, cyklofosfamid, rituximab, nintedanib (20)</p> <p><b>Revmatoidní artritida</b> – SKS, MTX, azathioprin, cyklofosfamid, leflunomid, rituximab, nintedanib (21, 22)</p>
	Familiární plicní fibrózy	Nintedanib, pirfenidon

	Posttransplantační syndromy	Pirfenidon, nintedanib, montelukast (23)
Není známo	Idiopatická plicní fibróza	Nintedanib, pirfenidon
	Nespecifická intersticiální pneumonie	SKS, azathioprin, MMF, rituximab, cyklofosfamid, nintedanib (24)
	Sarkoidóza	SKS, MTX, azathioprin, hydroxychlorochin, leflunomid, cyklofosfamid, MMF, rituximab, infliximab, adalimumab, nintedanib (25, 26)
	Neklasifikovatelná plicní fibróza	Pirfenidon, nintedanib (27)

SKS systémové kortikosteroidy; MTX metotrexát; MMF mykofenolát mofetilu

#### Literatura:

1. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, konsensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 925-934.
2. Sweeney DJ, Khor YH, Goh NSL. The unmet care Leeds of progressive fibrosing interstitial lung disease. *Respirology* 2020; doi: 10.1111/resp.13942.
3. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Resp Research* 2019; 20: 57.
4. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180077.
5. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697-722.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e36-e69.
7. Wuyts WA, Papiris S, Manali E, et al. The burden of progressive fibrosing interstitial lung disease: A DELPHI approach. *Adc Ther* 2020; 37: 3246-3264.
8. Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev* 2019; 28:190012.

9. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug induced interstitial lung disorders. *J Clin Med* 2018; 7:356.
10. Langerhans Cell Histiocytosis Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. 2020 Oct 5. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US).
11. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 2015;24:216-38.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-745.
13. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis* 2020, annrheumdis-2020-217230.
14. Narváez J, LLuch J, Molina-Molina M, et al. Rituximab as a rescue treatment added on mycophenolate mofetil background therapy in progressive systemic sclerosis associated interstitial lung disease unresponsive to conventional immunosuppression. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:977-987.
15. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8:963-974.
16. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, et al; SENSCIS trial investigators. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSCIS trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1478-1484.
17. Volkmann ER, Tashkin DP, LeClair H, Roth MD, Kim G, Goldin J, Clements PJ, Furst DE, Khanna D. Treatment With Mycophenolate and Cyclophosphamide Leads to Clinically Meaningful Improvements in Patient-Reported Outcomes in Scleroderma Lung Disease: Results of Scleroderma Lung Study II. *ACR Open Rheumatol* 2020; 2:362-370.
18. Denton CP, Hughes M, Gak N, et al; BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:1906-10.
19. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e71–83
20. Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjogren syndrome. *Eur Respir Rev* 2020; 29:200021.
21. Narváez J, Vicens-Zygmunt V, Alegre JJ, Herrera-Lara S, Nolla JM, Molina-Molina M. Nintedanib for the treatment of refractory progressive

- rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a real-life case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2020: keaa503.
22. Narváez J, Robles-Pérez A, Molina-Molina M, Vicens-Zygmunt V, Luburich P, Yañez MA, Alegre JJ, Nolla JM. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50:902-910.
  23. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment – A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:493-503.
  24. Bejan-Angoulvant T, Naccache JM, Caille A, Borie R, Nunes H, Ferreira M, Cadranet J, Crestani B, Cottin V, Marchand-Adam S; OrphaLung. Evaluation of efficacy and safety of rituximab in combination with mycophenolate mofetil in patients with nonspecific interstitial pneumonia non-responding to a first-line immunosuppressive treatment (EVER-ILD): A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Respir Med Res* 2020;78:100770.
  25. Culver DA, Judson MA. New advances in the management of sarcoidosis. *BMJ* 2019; 367: l5553.
  26. <https://www.stopsarcoidosis.org/wp-content/uploads/Treatment-Protocol.pdf> - navštíveno dne 16.10.2020
  27. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchgaessler KU, Samara K, Gilberg F, Cottin V. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147-157.