

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 diferenciaci 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
<b>Dyskeratosis congenita</b>	Porucha stability telomer, defekt dyskerinu; X-vázaná nemoc ( <i>DKC1</i> )	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
<b>Hoyeraad-Hreidarsonův syndrom</b>	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
<b>Syndrom mozek-plíce-štítná žláza</b>	Mutace genu <i>NFKX2-1</i>	Syndrom dechové tísně novorozence, benigní chorea, hypotyreóza
<b>Hereditární plicní alveolární proteinóza</b>	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)
<b>Syndrom kombinované fibrózy a emfyzému (CPFE syndrom)</b>	Genetická predispozice způsobená patogenními variantami genů <i>SFTPC</i> či <i>ABCA3</i> , telomeropatie	Kombinace plicní fibrózy a emfyzému
<b>Acadianská varianta Fanconioho syndromu</b>	Porucha genu <i>NDUFAF6</i> kódujícího proteiny komplexu dýchacího řetězce mitochondrie; autozomálně recesivní (15)	Proximální renální tubulární acidóza, poruchy růstu, intersticiální plicní proces
<b>STING (stimulator of interferon genes) asociovaná vaskulopatie</b>	Porucha stimulatoru regulujícího syntézu interferonů ( <i>TMEM173</i> ); autozomálně dominantní	Autoinflamatorní syndrom s intersticiálním plicním postižením, horečky, alopecie, kožní vyrážka, vaskulitida
<b>COPA (coatamer protein complex subunit alpha) syndrom</b>	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 familiárních plicních fibróz

