Difuzní alveolární hemoragie – akutní, život ohrožující stav v revmatologii

Petr Bradna¹, Jan Maňák², Tomáš Soukup¹, Michal Kodeda¹, Marcela Drahošová³, Jan Tomš¹

¹II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Difuzní alveolární hemoragie (DAH) je život ohrožující akutní projev systémových onemocnění pojiva, nejčastěji systémových vaskulitid. Nejčastěji se klinicky jedná o rychle progredující respirační a ledvinné selhání. Zásadním vyšetřením je akutní bronchoskopie s bronchoalveolární laváží, která akutní DAH jasně prokáže. Na zobrazujících vyšetřeních bývá přítomna bilaterální plicní infiltrace, v krevním obraze rychlá anemizace. U většiny nemocných lze nalézt pozitivitu ANCA protilátek. Na možnost DAH by se mělo myslet v případě akutní respiračního selhání i u nemocných bez anamnézy systémového onemocnění. Na souboru 33 nemocných šlo o první projev systémového onemocnění pojiva. Imunomodulační léčba musí být zahájena bezprostředně po průkazu hemoragie. Akutní mortalita v našem souboru činila 27 %, přestože u 42 % nemocných byla nutná ventilační podpora a třetina nemocných prodělala akutní ledvinné selhání. Na terapii by měl participovat s intenzivistou i revmatolog, pneumolog a nefrolog. Po zvládnutí akutní epizody DAH je prognóza quoad vitam nadějná.

Klíčová slova: bronchoalveolární laváž – difuzní alveolární hemoragie – granulomatóza s polyangiitidou – intenzivní péče v revmatologii – vaskulitida

Diffuse alveolar hemorrhage – acute, life-threatening situation in rheumatology

Summary

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a life-threatening acute manifestation of systemic diseases, the most commonly of systemic vasculitis. Clinically DAH manifests by a rapidly progressive respiratory and renal failure. The decisive for diagnose is immediate bronchoscopic examination with the bronchoalveolar lavage examination. CT mostly show bilateral pulmonary infiltrates, in blood picture rapidly come to anemia. In the majority of patients it can be found positive ANCA antibodies. DAH should be suspected in the case of acute respiratory failure also in patients without history of systemic disease. On the set of 33 patients with acute DAH episode, we demonstrate the importance of rapid diagnosis and aggressive therapy. In a third of our patients was DAH the first manifestation of systemic disease. Immunomodulatory treatment must be initiated immediately after diagnose. Hospital mortality in our group was 27 %, although 42 % of the patients were required ventilation support and one-third of patients had acute renal failure. After handling of acute episode of DAH is the prognosis quoad vitam promising.

Key words: bronchoalveolar fluid – diffuse alveolar haemorrhage – granulomatosis with polyangiitis – intensive care in rheumatology – vasculitis

Úvod

Syndrom difuzní alveolární hemoragie (DAH) patří v revmatologické praxi k akutním, závažným a život ohrožujícím stavům. Krvácení do plicních sklípků může mít příčinu v toxickém působení některých léků, může být následkem poruchy hemokoagulace nebo těžkého srdečního selhávání [1]. Po vyloučení těchto příčin se nejpravděpodobněji jedná o důsledek vaskulitidy alveolárních cév [2].

Může být komplikací systémových onemocnění pojiva, zejména systémových vaskulitid nebo systémového lupus erythematoses, ale často může být jejich prvním projevem. U části nemocných bývá doprovázen rychle progredujícím selháním ledvin.

Záludnost syndromu DAH spočívá v jeho perakutním vzniku s akutním ohrožením života pacienta, a nezbytnosti rychlé diagnózy, pokud má být léčba úspěšná. Na

syndrom difúzního alveolárního krvácení by se mělo pomýšlet v každém případě rychle progredujícího respiračního selhání, zejména, je-li provázeno anemizací.

Klinické projevy

Onemocnění se obvykle projevuje rychle progredující hypoxemií, která může vést k nutnosti arteficiální ventilace. Hemoptýza se objevuje jen u části nemocných [3,4]. Současně dochází k významné anemizaci s obrazem akutní anémie z krevní ztráty. V důsledku generalizované vaskulitidy může dojít k akutnímu ledviněmu selhání. Na plicích se rychle objevuje rozsáhlá infiltrace, zpravidla bilaterální. Pokud není zahájena léčba během prvních dnů onemocnění, rozvíjí se multiorgánové selhání. V literatuře se akutní mortalita v různých pracích uvádí mezi 20–100 % [5].

U nemocných, kteří přežili akutní ataku DAH, přetrvává zpravidla různý stupeň ventilační poruchy, obvykle restriktivního typu. Může dojít ke vzniku plicní arteriální hypertenze. Pokud se vyvine anurická ledvině selhání, může přetrvávat i po úspěšném zvládnutí ataky DAH a vyžadovat chronickou dialyzační léčbu.

Diagnóza

Diagnóza v závažných případech DAH je stanovena na resuscitačním nebo intenzivním lůžku ve spolupráci intenzivisty, revmatologa, nefrologa a pneumologa. Klíčovým vyšetřením je akutně provedená bronchoskopie s bronchoalveolární laváží, prokazující trvající hemoragickou tekutinu ve 3 odebraných porcích [7].

Na snímku plic je typický obraz oboustranného zastesnění, nejlépe patrný na CT s vysokým rozlišením (HRCT), **obr. [7]**. V krevním obraze je nález odpovídající akutnímu krvácení.

Protože je nejčastější základní chorobou některý z typů ANCA pozitivní vaskulitidy, je velkou diagnostickou pomocí možnost vyšetření ANCA statim a event. i dsDNA protilátek.

Méně akutní průběh DAH se může projevovat postupným nárůstem respirační tísně a/nebo nevysvětlenou hypochromní sideropenickou anémií. Patolog pak nalezne v cytologickém vyšetření buněk BAL železem naplněné makrofágy [8] nebo v biotickém vzorku plicní tkáně obraz kapilaritidy [9].

Obecně přijímaná klasifikační kritéria DAH chybějí, a tak je diagnóza zpravidla stanovena při přítomnosti bronchoskopického nálezu, RTG nálezu a anemizace.

Terapie a prognóza

Léčba akutní ataky DAH při plicní vaskulitidě musí být zahájena co nejdříve. Část akutně probíhajících epizod vyžaduje zavedení arteficiální ventilace. U některých závažně probíhajících případů se osvědčilo použití extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) po dobu akutního stavu [12]. U malých sestav nemocných s DAH bylo úspěšně použito intrapulmonální podání rekombinantního faktoru VII [13].

Základem farmakoterapie je imunomodulační léčba farmakologickými dávkami kortikosteroidů, cytotoxickými

kými imunosupresivy nebo anti-B-buněčnou terapií. Eliminační metody jsou nutné při rychle progredujícím renálním postižení a výhodné u těžkých průběhů onemocnění.

Kortikosteroidy se používají v pulzním intravenózním podání a ve vysokých dávkách (např. 1 g i.v. po 3–5 dnů v akutním stavu) s následným snižováním dávek a přechodem na perorální terapii.

Cyklofosfamid a rituximab se dávkuje v souladu s doporučením pro léčbu akutní, život ohrožující systémové vaskulitidy [15].

Plazmaferéza je indikována v případě rychle progredujícího renálního selhání, ale i v závažných případech DAH bez renálního selhání k rychlé eliminaci cirkulujících autoprotilátek [14].

Naše zkušenosti

Poté, co jsme začali věnovat zvýšenou pozornost případům akutního respiračního selhání z hlediska možné DAH, sesbírali jsme soubor 33 epizod difúzní alveolární hemoragie u 32 nemocných. Jednalo se o 15 žen a 17 mužů průměrného věku byl věku 51,7 let (20–88 let).

O ANCA pozitivní vaskulitidy se jednalo v 18 případech (54,5 %), ostatní diagnózy zahrnovaly rapidně progredující glomerulonefritidu, systémový lupus erythematoses, Sjögrenův syndrom s vaskulitidou, systémovou sklerodermii a syndrom s anti-GBM protilátkami. Z hlediska diagnostiky je důležité, že u třetiny našich nemocných byla epizoda DAH prvním projevem systémového onemocnění.

Trvání příznaků do zahájení léčby trvalo v průměru 4,9 dne (do 3 dnů v 33 %).

Vůdčími příznaky bylo rapidně progredující respirační selhání, v 63 % případů byla nutná arteficiální ventilace. V 54 % našich nemocných došlo k akutnímu selhání ledvin.

Na RTG nebo CT plic byla prokázána bilaterální infiltrace u 72 % nemocných (**obr.**). Typický bronchoskopický nález difúzní hemoragie byl přítomen ve 100 % našich nemocných.

Jako velmi přínosné se ukázalo statim vyšetření ANCA protilátek (Ústav klinické imunologie a alergologie FN Hradec Králové), jejich přítomnost usnadnila rozhodování o zahájení terapie.

Terapie byla zpravidla zahájena intravenózním podáním gramových pulzů metylprednisolonu. Plazmaferéza byla indikována u nemocných s projevy progredujícího ledviněho selhání.

Jakmile to bylo možné, zpravidla po aplikaci prvních 3 pulzů metylprednisolonu, podali jsme infuzi cyklofosfamidů v dávce podle protokolu EUVAS (European Vasculitis Study Group): 15 mg/kg, maximálně 1 200 mg s redukcí podle věku a renálních funkcí [16]. Ve 2 případech vzhledem k současné infekční komplikaci, jsme přistoupili k intravenóznímu podání imunoglobulinů jako přemostující terapii do zahájení cytotoxické léčby. V porovnání výsledků terapie se jako významné jeví podání cytotoxické terapie (**graf**). Vzhledem k vysokému riziku

infekcí především při umělé ventilaci je důležité zahájit terapii co nejdříve. Prakticky vždy bylo nutné zajištění pacientů širokospektrou antibiotickou, event. antimykotickou terapií podle kultivačních nálezů. Celková nemocniční mortalita v naší sestavě činila 27,3 %. Po zvládnutí akutního stavu jsme pokračovali v pulzní terapii cyklofosfamidem a postupně detrahovalých dávkách kortikosteroidu. Po ukončení infuzí cyklofosfamidu jsme zpravidla pokračovali v terapii azatioprinem. Výhled nemocných po zvládnutí akutní ataky DAH byl relativně příznivý, recidiva DAH byla zachycena v 1 případě, mortalita v dalších 4 letech sledování činila 19 % (infekce, koinciduující choroby).

Diskuse

Syndrom difúzní alveolární hemoragie patří k nejzávažnějším akutním projevům systémových onemocnění pojiva, zejména systémových vaskulitid [2,3,7,10]. Jeho zrádnost spočívá v

- perakutním průběhu (většina nemocných byla do FN překládána již s nutností ventilační podpory)
- ve významném procentu případů jde o první projev systémového onemocnění,
- klinický obraz se podobá syndromu ARDS
- imunosupresivní terapie musí být nasazena v situaci s enormním rizikem infekčních komplikací

Zásadním krokem v diagnóze je bronchoskopické vyšetření s bronchoalveolární laváží v případech akutního respiračního selhání, zejména s oboustrannou plicní infiltrací a anémií.

V rozhodování o zahájení imunomodulační léčby je velmi přínosná možnost vyšetření ANCA protilátek statim. Imunomodulační, zejména cytotoxická léčba, má zřejmě zásadní vliv na přežití nemocných. Alternativou podání cyklofosfamidu je léčba rituximabem [17].

Překonání fáze těžkého respiračního selhání si může vynutit použití ECMO [12].

Prognóza nemocných po překonání akutní epizody DAH je vcelku příznivá [3,7,14] i v případě velmi závažných akutních průběhů. Recidiva alveolární hemoragie je spíše vzácností.

Limitací naší sestavy je jistě fakt, že zachycuje zejména závažné probíhající epizody s nutností arteficiální ventilace. Z tohoto hlediska lze akutní mortalitu v naší sestavě považovat za příznivou v porovnání s literaturou, v níž je uváděno široké rozpětí 20–100 %. Navíc lze pozorovat lepší výsledky léčby s narůstající zkušeností, v prvních 3 letech našich zkušeností činila nemocniční mortalita u našich nemocných 40 %, v dalších letech pak 7 %. V literatuře jsou uváděny i sestavy nemocných s lehčím nebo chronickým průběhem, prognosticky příznivé [18].

Závěry

Difúzní alveolární hemoragie je život ohrožující akutní projev systémových onemocnění pojiva, nejčastěji systémových vaskulitid. Nejčastěji se klinicky jedná o rychle progredující respirační a ledvinné selhání. Zásadním vyšetřením je akutní bronchoskopie s bronchoalveolární laváží, která akutní DAH jasně prokáže. Na zobrazujících vyšetřeních bývá přítomna bilaterální plicní infiltrace, v krevním obrazu rychlá anemizace. U většiny nemocných lze nalézt pozitivitu ANCA protilátek. Na možnost DAH by se mělo myslet v případě akutní respiračního selhání i u nemocných bez anamnézy systémového onemocnění – až u třetiny našich nemocných se jednalo o první projev systémového onemocnění pojiva. Imunomodulační léčba musí být zahájena bezprostředně po průkazu hemoragie. Šance na přežití je v takovém případě velmi nadějná. Na terapii by měl participovat s intenzivistou i revmatolog, pneumolog a nefrolog. Po zvládnutí akutní epizody DAH je prognóza quoad vitam nadějná.

Obr. RTG plic u nemocného s difúzní alveolární hemoragií. Archiv autora

Graf. Vliv zavedené terapie na akutní mortalitu (%)

CYC – pulzní léčba cyklofosfamidem KS – kortikosteroidy
PF – plazmaferéza

Literatura

1. Park MS. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis* 2013; 74(4): 151–162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4046/trd.2013.74.4.151>>.
2. Martínez-Martínez MJ, Herrera-van Oostdam DA, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in autoimmune diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19(5): 27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11926-017-0651-y>>.
3. Quadrelli S, Dubinsky D, Solis M et al. Immune diffuse alveolar hemorrhage: Clinical presentation and outcome. *Respir Med* 2017; 129: 59–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.003>>.
4. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO et al. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2016; 68(6): 1467–1476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.39562>>. Erratum in Financial Disclosure Information on One Author in the Article by Cartin-Ceba et al (*Arthritis Rheumatol*, June 2016). [*Arthritis Rheumatol* 2016].
5. Hassan TM, Hassan AS, Igoe A et al. Lung involvement at presentation predicts disease activity and permanent organ damage at 6, 12 and 24 months follow-up in ANCA-associated vasculitis. *BMC Immunology* 2014; 15: 20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2172-15-20>>.
6. Aceves EP, Cristóbal MP, Espinola Reyna GA et al. Chronic respiratory dysfunction due to diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus and primary vasculitis. *Reumatol Clin* 2013; 9(5): 263–268. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.01.008>>.
7. Kim D, Choi J, Cho SK et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46(6): 782–787. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.004>>.
8. Hughes KT, Beasley MB. Pulmonary manifestations of acute lung injury. More Than Just Diffuse Alveolar Damage. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141(7): 916–922. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2016-0342-RA>>.
9. Thompson G, Klecka M, Roden AC et al. Biopsy-proven pulmonary capillaritis: A retrospective study of aetiologies including an in-depth look at isolated pulmonary capillaritis. *Respirology* 2016; 21(4): 734–738. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/resp.12738>>.
10. Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C et al. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(Suppl 70): S77–S82.
11. de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E et al. Immune diffuse alveolar hemorrhage: a retrospective assessment of a diagnostic scale. *Lung* 2013; 191(5): 559–563. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00408-013-9491-3>>.
12. Rawal G, Kumar R, Yadav S. ECMO rescue therapy in diffuse alveolar haemorrhage: A case report with review of literature. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(6): OD10–OD11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2016/20649.7969>>.
13. Baker MS, Diab KJ, Carlos WG et al. Intrapulmonary recombinant factor VII as an effective treatment for diffuse alveolar hemorrhage: A case series. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016; 23(3): 255–258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>>.
14. Frausová D, Hrušková Z, Lánská V et al. Long-term outcome of patients with ANCA associated vasculitis treated with plasma exchange: a retrospective, single-centre study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1055-5>>.
15. Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1583–1594. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.088096>>.
16. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3): 310–317. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.088096>>.
17. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D et al. The “4 plus 2” rituximab protocol makes maintenance treatment unneeded in patients with refractory ANCA-associated vasculitis: A 10 years observation study. *Oncotarget* 2017; 8(32): 52072–52077. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.18120>>.
18. Tashiro H, Takahashi K, Sadamatsu H et al. Chronic and asymptomatic diffuse alveolar haemorrhage with microscopic polyangiitis: A case report and review of the literature. *Case Rep Rheumatol* 2016; 2016: 1658126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2016/1658126>>.

doc. MUDr. Petr Bradna, CSc.

✉ bradna@fnhk.cz

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 27. 9. 2017

Přijato po recenzi 19. 11. 2017