

# Difuzní alveolární hemoragie

MUDr. Martina Doubková, Ph.D.<sup>1</sup>; Lenka Vitešnicková<sup>1</sup>; MUDr. Jitka Hausnerová<sup>2</sup>; MUDr. Svatopluk Richter<sup>3</sup>; MUDr. Vladimír Herout, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Klinika nemocí plicních a TBC, LF MU a FN Brno*

<sup>2</sup> *Ústav patologie, LF MU a FN Brno*

<sup>3</sup> *Klinika radiologie a nukleární medicíny, LF MU a FN Brno*

## SOUHRN

Difuzní alveolární hemoragie je klinický syndrom charakterizovaný difuzním únikem krve z plicní mikrocirkulace do alveolárních prostorů a způsobený poškozením kapilár, arteriol a venul. Typická klinická triáda zahrnuje vykašlávání krve, difuzní opacity mléčného skla zjištěné při vyšetření zobrazovacími metodami a anémii, eventuálně hypoxemii. Diferenciální diagnostika je široká a základem pro diagnostiku je bronchoalveolární laváž. Autoři sdělení prezentují svoje zkušenosti, včetně rentgenové dokumentace.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** bronchoalveolární laváž – difuzní alveolární hemoragie – hemoptýza – opacity mléčného skla

## Úvod

Alveolární hemoragie (AH) je vzácný a život ohrožující klinický stav charakterizovaný únikem krve z plicní mikrocirkulace do alveolárních prostorů a způsobený difuzním poškozením kapilár, arteriol a venul.<sup>1,2</sup> Mortalita za hospitalizace se pohybuje v rozmezí 20–100 %.<sup>3,4</sup> Nejedná se o jedno onemocnění, ale o klinický syndrom, který má celou řadu příčin (imunitní a neimunitní povahy). AH postihuje obvykle difuzně obě plic, tzv. difuzní alveolární hemoragie (DAH). Základem pro diagnostiku je provedení bronchoalveolární laváže (BAL). AH musí být odlišena od lokalizovaných krvácení, jejichž zdrojem je bronchiální cirkulace (patologická vaskularizace při cévní anomálii, bronchiektazie, infekce, tumor). AH je lokalizována distálně v alveolárních prostorech, a proto se na rozdíl od bronchiálního krvácení nemusí projevit hemoptýzou.<sup>5–7</sup>

## Etiologie a příznaky difuzní alveolární hemoragie

Alveolární hemoragie může mít celou řadu příčin imunitních a neimunitních, viz **tabulku 1**. Nejčastější neimunitní příčinou je srdeční onemocnění (mitrální stenóza a selhání levé komory), infekce, abúzus drog, poruchy srážlivosti. Histopatologicky je DAH projevem plicní kapilaritidy, blandní plicní hemoragie nebo difuzního alveolárního poškození. Plicní kapilaritida je charakterizována infiltrací alveolárních sept (plicní intersticiu) neutrofilními granulocyty, které jsou zdrojem kyslíkových radikálů a cytoplazmatických enzymů vedoucích k poško-

zení alveolárních kapilár, alveolárních kapilárních membrán a alveolárních stěn. Toto poškození vede k úniku erytrocytů z kapilár do intersticia a alveolárních prostor. Plicní kapilaritida je zodpovědná za DAH u vaskulitid, systémových onemocnění pojiva, antifosfolipidového syndromu, polékových postižení. Blandní plicní hemoragie je charakterizována hemoragií do alveolárních prostor bez kapilaritidy (tzn. bez zánětu, nekrózy v alveolech). Můžeme ji pozorovat rovněž u systémových onemocnění pojiva, plicní venookluzivní nemoci, idiopatické plicní hemosiderózy, mitrální stenózy, polékových postižení a při abúzu drog. Bradna a spol. studovali soubor 32 nemocných s DAH, u 18 z nich se jednalo o vaskulitidy, další diagnózy zahrnovaly systémová onemocnění pojiva, rapidně progredující glomerulonefritidy. U třetiny pacientů byla epizoda DAH prvním projevem systémového onemocnění.<sup>8</sup>

Základní klinickou triádou je: hemoptýza (vykašlávání krve z dolních dýchacích cest), difuzní alveolární opacity zjištěné pomocí zobrazovacích metod (zadopřední snímek hrudníku, výpočetní tomografie hrudníku) a anémie. Definice hemoptýzy a obecná doporučení pro diagnostiku a léčbu (klidový režim, poloha v polosedě, led na hrudník, hemostyptika, vazokonstrikční léky) lze nalézt na stránkách učebnic pneumologie.<sup>9</sup> Ne vždy platí, že musejí být vyjádřeny všechny tři příznaky současně. Onemocnění se může projevit rychle progredující hypoxemií s nutností ventilační podpory. Trvání příznaků může být akutní, subakutní a chronické. Hemoptýza se vyskytuje

TAB. 1 Imunitní a neimunitní příčiny difuzní alveolární hemoragie

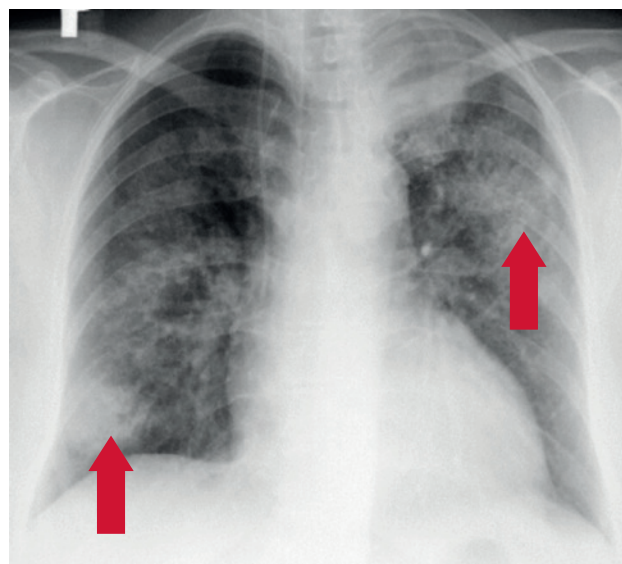
Klinická jednotka	Typy onemocnění
Systémové vaskulitidy	Granulomatóza s polyangiitidou, mikroskopická polyangiitida, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, Henochova–Schönleinova purpura a další
Systémová onemocnění pojiva	Systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida a jiné
Jiné imunitní příčiny	Anti-GBM onemocnění (pulmonární syndrom), hemolyticko-uremický syndrom, pauciimunní glomerulonefritidy, imunokomplexové glomerulonefritidy
Infekce	SARS, chřipka, leptospiroza
Léky	Propylthiouracil, antikoagulanca a jiné
Toxiny	Kokain, izokyanáty
Nádory	Plicní nádory a metastázy (metastázy angiosarkomu, choriokarcinomu a jiné)
Poruchy koagulace	Trombocytopenie, antifosfolipidový syndrom, diseminovaná intravaskulární koagulopatie
Plicní vaskulární onemocnění	Tromboembolická plicní nemoc, plicní venookluzivní onemocnění, plicní kapilární hemangiomatóza
Transplantace	Akutní rejekce štěpu, transplantace kostní dřeně
Srdeční onemocnění	Mitrální stenóza, levostranné srdeční selhávání
Jiné příčiny	Lymfangioleiomyomatóza, sarkoidóza, akutní respirační distress syndrom, idiopatická plicní hemosideróza

ve 40–80 % případů.<sup>1</sup> Dušnost může být přítomna a je způsobena anémií a ventilačně-perfuzním nepoměrem. Bolesti na hrudníku nejsou časté. Systémové projevy (teploty, bolesti kloubů, bolesti svalů, kožní projevy a jiné) lze pozorovat u vaskulitid, systémových onemocnění pojiva.

### Stanovení diagnózy

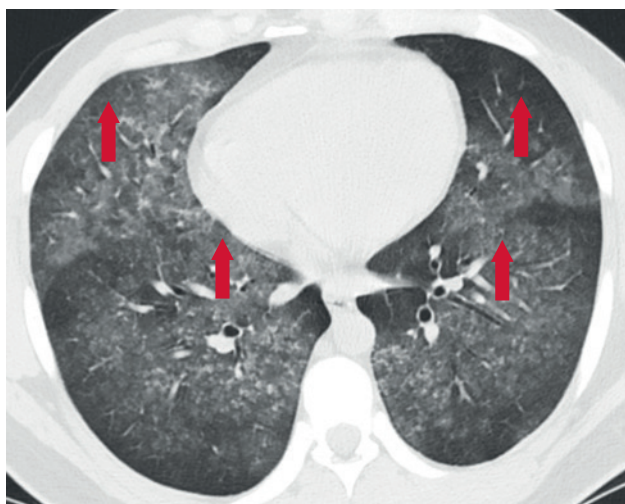
Základem pro diagnostiku je anamnéza a klinické vyšetření. Je nutné pátrat po expozici drogám, farmakologické anamnéze. Klinickým vyšetřením vyhledávat systémové projevy (nespecifické systémové příznaky, jako je únava, svalová a kloubní bolest; příznaky pro vaskulitidy nebo systémová onemocnění pojiva – kožní, otolaryngologická, oční, muskuloskeletální, neurologická, nefrologická a jiná). Poslechový náález může být bez patologie nebo jsou přítomny chrůpky až krepitace v inspiriu. Z laboratorních vyšetření se zaměřujeme na krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, koagulační faktory, parametry zánětu, renální funkce včetně sběru moči na odpady bílkovin, erytrocyturii, N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), imunologická vyšetření. K základu patří kvantitativní stanovení imunoglobulinů, složky komplementu C3 a C4, cirkulující imunokomplexy, stanovení základních parametrů buněčné imunity, autoprotilátky (antinukleární protilátky [antinuclear antibodies, ANA], protilátky proti extrahovatelnému nukleárnímu antigenu [extractable nuclear antigens, ENA], protilátky proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů [antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA], protilátky proti bazální membráně glomerulů [anti-glomerular basement membrane antibodies, anti-GBM], protilátky proti dvojvláknové DNA [double-stranded DNA antibodies, anti-ds-DNA], antifosfolipidové protilátky). Rentgenový snímek plic obvykle ukáže oboustranné sní-

žení transparence s opacitami mléčného skla (**obr. 1**). Při vyšetření hrudníku výpočetní tomografií s vysokým rozlišením (HRCT) vidíme opacity mléčného skla („ground-glass opacity“) (částečná výplň alveolů) nebo konsolidace (zcela



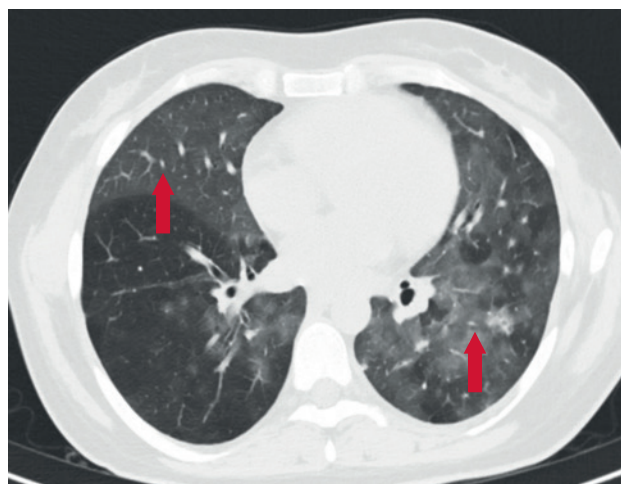
OBR. 1 Rentgenový snímek hrudníku pacientky s DAH při systémové vaskulitidě typu c-ANCA-PR3. Difuzně oboustranně přítomné snížení transparence typu opacit mléčného skla, vpravo v dolním plicním poli se plicní zastínění sumuje s měkkotkáňovým infiltrátem v prsu histologicky verifikovaným jako granulomatóza s polyangiitidou. Pacientka byla léčena pulsy kortikosteroidů + cyklofosfamidem s plazmaferézami. Z archivu autorů.

DAH – difuzní alveolární hemoragie.



**OBR. 2** Pacient narozený v roce 1969, muž, silný kuřák s anti-GBM onemocněním (dříve Goodpastureův syndrom) s DAH bez renálního postižení. HRCT hrudníku prokazuje oboustranně difúzně opacity mléčného skla (označeny šipkou) s maximem postižení peribronchiálních oblastí, a naopak s šetřením subpleurálních lokalit. Pacient léčen monoterapií kortikosteroidy se zákazem kouření. Dlouhodobě stabilní, bez návratu nemoci. Z archivu autorů.

DAH – difúzní alveolární hemoragie; HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high-resolution computed tomography).



**OBR. 3** HRCT hrudníku u pacientky, nekuřáčky, s antifosfolipidovým syndromem a vzácnou komplikací DAH. Difúzní okrsky mléčného skla s převahou vlevo (označeny šipkou). Pacientka byla léčena plazmaferézami, imunosupresí (kortikosteroidy, cyklofosfamid, rituximab a v současnosti dostává kombinovanou léčbu kortikosteroidy + mykofenolát mofetil) a antikoagulační terapií nízkomolekulárními hepariny. Z archivu autorů.

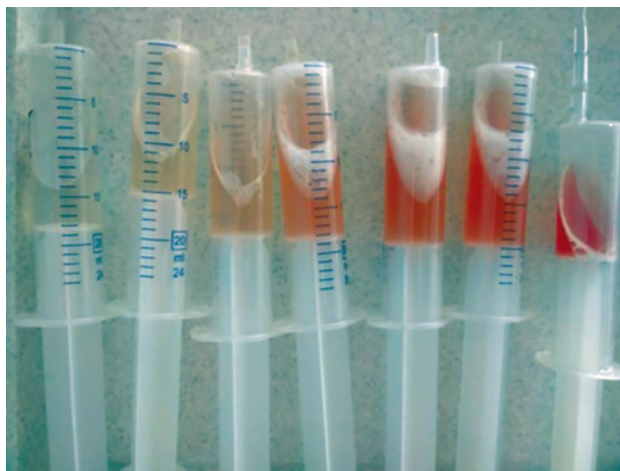
DAH – difúzní alveolární hemoragie; HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením (high-resolution computed tomography).

vyplněné alveolární prostory) s predominancí centrálně a šetřící periferie plic.<sup>1</sup> V pozdějších stádiích pozorujeme i kombinace ground-glass opacit spolu s retikulacemi a mikronoduly<sup>1</sup> (**obr. 2, 3**).

Vyšetření plicních funkcí často prokazuje restriktivní ventilační poruchy s hypoxemií a zvýšenou hodnotu difúzní kapacity plic způsobenou zvýšeným objemem kapilární krve, přítomností extravaskulární krve v plicích, zvýšenou afinitou oxidu uhelnatého (CO) pro hemoglobin.<sup>1</sup> Restrikce je přítomna zejména u opakujících se DAH a chronických DAH, kde opakované krvácení vede k plicní fibróze.

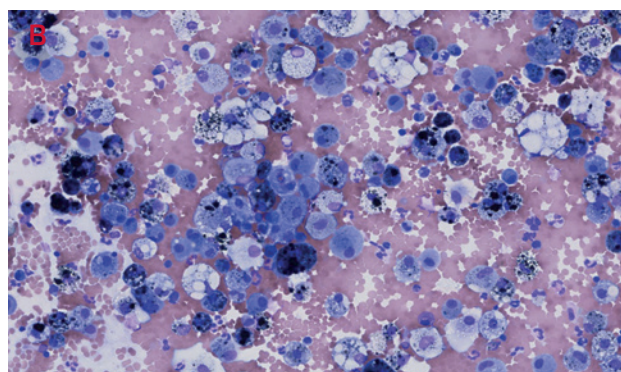
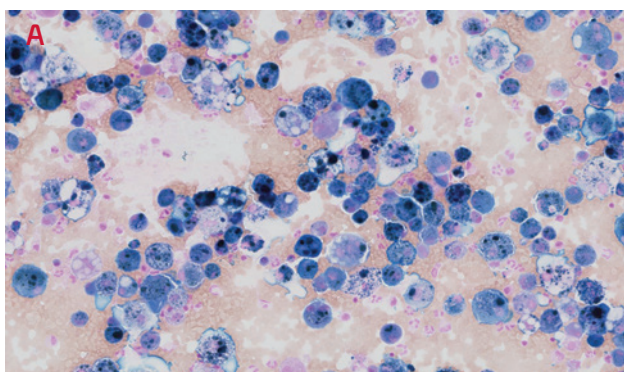
Při bronchoskopii můžeme vidět makroskopicky fragilní sliznici s drobným difúzním slizničním krvácením. Bronchoalveolární laváž (výplach, BAL) obvykle provádíme z té části bronchiálního stromu, která ventiluje nejvíce postiženou část plic. Videobronchoskop se zavádí do segmentálního či subsegmentálního bronchu tak, aby byl vzduchotěsně zaklíněn a aby bylo optikou videobronchoskopu patrné další bronchiální větvení. Posléze provádíme aplikaci fyziologického roztoku (FR) opakovaně ve frakcích (20–50 ml, celkově 100–150 ml) a následně zpětně odsáváme. Množství aplikovaného FR se řídí především návratností tekutiny, která by neměla poklesnout pod 50 % (<http://www.pneumologie.cz/>, doporučení pro provádění BAL).<sup>10</sup> Pro akutní DAH je charakteristické progresivní hemoragické zabarvení po sobě jdoucích porcích bronchoalveolární tekutiny (BAT) (**obr. 4**). Odezví-li akutní epizoda DAH, může tento nález chybět. V diferenciálním

rozpočtu buněk z BAT získané z BAL převládají erytrocyty a siderofágy (makrofágy obsahující hemosiderin, který vzniká rozkladem hemoglobinu). Siderofágy nemusejí být přítomny, pokud AH trvá méně než tři dny.<sup>1</sup> Hemoglobin je konvertován na hemosiderin alveolárními makrofágy za 36–72 hodin a siderofágy zůstávají v plicích i několik týdnů po atace krvácení. Subakutní nebo chronická okult-



**OBR. 4** Bronchoalveolární tekutina získaná bronchoalveolární laváží u difúzní alveolární hemoragie. Progresivně hemoragická tekutina získaná aspirací po instilaci jednotlivých porcí lavážní tekutiny. Z archivu autorů.





OBR. 5 (A) Bronchoalveolární tekutina – hojně siderofágy zabarvené modře, barvení na železo dle Perlse, zvětšeno 100krát. (B) Bronchoalveolární tekutina – hojně siderofágy a erytrocyty, barvení May-Grünwald-Giemsa, zvětšeno 100krát. Z archivu autorů.

ní AH je definována přítomností siderofágů převyšující 20–30 % z celkového množství makrofágů a erytrocyty mohou a nemusí být přítomny (obr. 5).<sup>1,6,11,12</sup>

Plicní biopsie je prováděna výjimečně. V histopatologickém obraze DAH převažují erytrocyty spolu s dalšími změnami v závislosti na trvání DAH a její příčině (imunitní etiologie).

### Léčba difuzní alveolární hemoragie

Terapie závisí na příčině DAH. V případě respiračního selhání je indikována mechanická ventilace. U AH neimunitní povahy léčíme srdeční selhání, infekční příčinu, odstraníme abúzus drog. U AH imunitní povahy terapie sestává z podávání systémových kortikosteroidů a dalších imunosupresiv (cyklofosfamid, rituximab). Cyklofosfamid a rituximab se dávají v souladu s doporučeními pro terapii vaskulitid nebo systémových onemocnění pojiva. Plazmaferéza je indikována v případech rychle progredujícího renálního selhání k rychlé eliminaci cirkulujících autoprotilátek. Plazmaferéza by mohla být přínosná i u DAH, pokud selhává léčba glukokortikoidy (GK) a cyk-

lofosfamidem (CF) nebo GK a rituximabem (chimérická monoklonální protilátka proti molekule CD20); důkazy z randomizovaných studií ale chybějí.<sup>13</sup>

### Závěry pro praxi

- I Difuzní alveolární hemoragie nepředstavuje jedno onemocnění, ale vzácný klinický syndrom, na nějž je nutné myslet při diferenciální diagnostice intersticiálního plicního postižení.
- I DAH je difuzní, nikoliv lokalizované poškození plicní mikrocirkulace.
- I Typická klinická triáda zahrnuje: 1) vykašlávání krve, 2) difuzní alveolární opacity dokumentované zobrazovacími metodami, 3) anémií. Nemusejí být vyjádřeny všechny tři příznaky, stačí alespoň dva.
- I Příčiny DAH mohou být různorodé, imunitní či neimunitní povahy.
- I Průběh může být akutní, subakutní a chronický.
- I Terapie DAH závisí na etiologii a často vyžaduje promptní rozhodnutí, protože jde o život ohrožující stav.

### LITERATURA

1. Lazor R. Alveolar haemorrhage syndromes. In: Cordier JF. Orphan lung diseases. Eur Respir Mon 2011;54:15–31.
2. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Difuzní alveolární hemoragie. In: Vašáková M, Polák J, Matěj R. (editors). Intersticiální plicní procesy. Od etiopatogeneze přes radiologický obraz k histopatologické diagnóze. Praha: Maxdorf, 2011: 285–312.
3. Jobin P, Faraz S, Jiyoung W, et al. Recurrent alveolar hemorrhage: how do you treat that which you cannot see? Respir Med Case Rep 2018;25:201–203.
4. 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.
5. Zamora MR, Warner ML, Tudor R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. Medicine (Baltim.) 1997;76:192–202.
6. Jin SM, Yim JJ, Yoo CHG, et al. Aetiologies and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage presenting as acute respiratory failure of uncertain cause. Respirology 2009;14:290–294.
7. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. Chest 2000;118:1083–1090.
8. Bradna P, Maňák J, Soukup T, et al. Difuzní alveolární hemoragie – akutní, život ohrožující stav v revmatologii. Vnitř Lék 2018;64:169–172.
9. Herout V. Hemoptýza – doporučený postup. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>. Navštíveno 22. 6. 2020.
10. Skříčková J, Kolaříková R. Standardní postup při provádění bronchoalveolární laváže a vyšetřování bronchoalveolární tekutiny. <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>. Navštíveno 22. 6. 2020.
11. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, et al. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:157–163.
12. Rabe C, Appenrodt B, Hoff C, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. J Crit Care 2010;25:230–235.
13. Geetha D, Qiuyu J, Scott J, et al. Comparison of guidelines and recommendations on managing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Kidney Int Rep 2018;3:1039–1049.