

Difuzní alveolární hemoragie u mikroskopické polyangiitidy

Brůžková M.¹, Vítová J.¹, Cihlářová P.², Novák J.³

¹Interní oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

²Anesteziologicko-resuscitační oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

³Centrum klinické imunologie Nemocnice České Budějovice, a.s.

SOUHRN

Mikroskopická polyangiitida je ANCA vaskulitida, která se vyznačuje přítomností protilátek proti myeloperoxidáze (anti-MPO). Jedná se o vaskulitidu malých cév s fokálně nekrotizující glomerulonefritidou bez tvorby granulomů v dýchacích cestách. Na začátku onemocnění jsou přítomny nespecifické příznaky. Mezi ně patří artralgie, artritidy a myalgie.

Difuzní alveolární hemoragie (DAH) je klinický syndrom charakterizovaný akutním nástupem alveolárních infiltrátů a hypoxemií, které vedou k progresivnímu difuznímu alveolárnímu krvácení vyžadujícího okamžitou léčbu.

Kazuistika popisuje pacientku s nově diagnostikovanou mikroskopickou polyangiitidou (MPA), jejíž první manifestací byla difuzní alveolární hemoragie. Základní onemocnění bylo dále komplikováno těžkým hypoxickým respiračním selháním s nutností zavedení extrakorporální membránové oxygenace (V-V ECMO), obtížným weaningem (odpojení od umělé plicní ventilace) a recidivujícími infekty včetně multirezistentních kmenů.

Pacientka byla léčena vysokodávkovými pulzy glukokortikoidů, cyklofosfamidem v redukované dávce a aplikací imunoglobulinů. Po osmiměsíční úspěšné léčbě byla propuštěna domů, nyní je její stav nadále uspokojivý.

KLÍČOVÁ SLOVA

difuzní alveolární krvácení – mikroskopická polyangiitida

SUMMARY

Brůžková M, Vítová J, Cihlářová P, Novák J. Diffuse alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis

Microscopic polyangiitis (MPA) is an ANCA-associated vasculitis characterized by the presence of anti-myeloperoxidase (anti-MPO) antibodies. It is a small vessel vasculitis with focally necrotizing glomerulonephritis without granuloma formation in the airways. Constitutional symptoms are present at the onset of the disease. These include arthralgia, arthritis, and myalgia.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Miroslava Brůžková

Interní oddělení
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice

e-mail: bruzkova.miroslava@nemcb.cz

Autoři prohlašují, že nejsou v konfliktu zájmů.

Do redakce doručeno: 5. 3. 2024

Čes. Revmatol. 2024; 32(1): 33–37

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a clinical syndrome characterized by acute onset of alveolar infiltrates and hypoxemia leading to progressive diffuse alveolar hemorrhage requiring immediate treatment.

This case report describes a patient with newly diagnosed microscopic polyangiitis whose first manifestation was diffuse alveolar hemorrhage. The underlying disease was further complicated by severe hypoxic respiratory failure with the need for extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO), difficult weaning (disconnection from artificial pulmonary ventilation), and recurrent infections including multidrug-resistant strains.

The patient was treated with high-dose pulses of glucocorticoids, reduced-dose cyclophosphamide, and immunoglobulin administration. After eight months of successful treatment, she was discharged home and her condition remains satisfactory.

KEY WORDS

diffuse alveolar hemorrhage – microscopic polyangiitis

ÚVOD

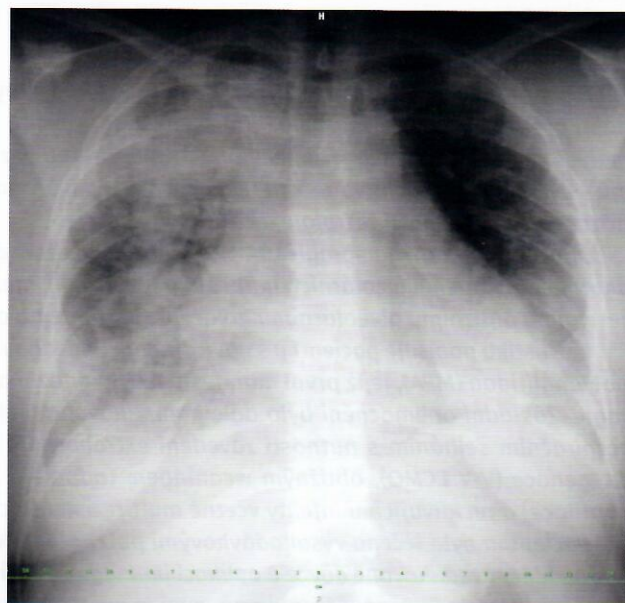
Mikroskopická polyangiitida (MPA) patří mezi ANCA asociované vaskulitidy, které se vyznačují přítomností protilátek proti myeloperoxidáze (MPO). Jedná se o vaskulitidu malých cév s fokálně nekrotizující glomerulonefritidou bez tvorby granulomů v dýchacích cestách. Na počátku onemocnění jsou přítomny nespecifické příznaky. Mezi ně patří artralgie, artritidy, časté je i poškození ledvin pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy, která se projevuje proteinurií a mikroskopickou hematurií. Toto onemocnění se může manifestovat i pod obrazem difúzního alveolárního krvácení (DAH), což je stav, který vede k akutnímu ohrožení základních životních funkcí až akutnímu respiračnímu selhání. Důležitá je jeho včasná diagnostika a včasné zahájení komplexní terapie včetně imunosupresivní léčby.

POPIS PŘÍPADU

Kazuistika popisuje případ 27leté ženy, která byla odeslána praktickým lékařem k vyloučení plicní embolie. Jednalo se o pacientku, která se dosud léčila levotyroxinem pro hypotyreózu na podkladě autoimunitní tyreoiditidy, jinak vážněji nestonala.

V posledních 6 měsících si nemocná stěžovala na artralgie, praktickým lékařem byl podán zkusmo v malé dávce methylprednisolon. Tři dny před přijetím si začala stěžovat na námahovou dušnost a únavu.

Při přijetí na anesteziologicko-resuscitační oddělení byla pacientka klidově dušná, hyposaturující (SpO_2 50%) s difúzně oslabeným dýcháním. Vstupní RTG plic (obr. 1) prokázal difúzní zastření obou plicních křídel, proto bylo



Obr. 1. Vstupní RTG plic. Na snímku je patrné difúzní zastření obou plicních křídel.

indikováno CT plic (obr. 2), které prokázalo přítomnost opacit typu mléčného skla, nález byl radiologem diferenciatně diagnosticky interpretován jako ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome, syndrom akutní dechové tísně), covidová pneumonie nebo difúzní alveolární hemoragie.

Ve vstupních laboratorních výsledcích dominoval nález zvýšení C-reaktivního proteinu (CRP), dále byla přítomna anémie a známky akutního poškození ledvin (hematurie, proteinurie). Pro rychlou progresi respirační insuficience bylo indikováno statimové vyšetření au-



Obr. 2. CT plic při příjetí odhalilo ložiskové změny typu opacit mléčného skla. Tento nález může být přítomen u covidové pneumonie, syndromu akutní respirační tísně dospělých a rovněž u difúzní alveolární hemoragie.

toprotilátek, z nichž byla zjištěna silná pozitivita pANCA protilátek a protilátek proti myeloperoxidáze (anti-MPO), protilátky proti glomerulární membráně (antiGBM) byly negativní. Diagnóza ANCA vaskulitidy byla tak stanovena za 5 hodin od příjetí.

Vzhledem k závažné alteraci stavu byla indikována orotracheální intubace a umělá plicní ventilace (UPV). Při intubaci pacientky dochází k masivnímu krvácení z dýchacích cest, indikována jsou hemostyptika, fibrinogen, opakované podávání krevních derivátů včetně mražené plazmy. Pro neustupující krvácení byl podán i rekombinantní faktor VIIa.

U pacientky s těžkým hypoxickým respiračním selháním se nedaří ani přes agresivní ventilační režimy udržet optimální oxygenaci, a pacientka byla proto indikována k zavedení extrakorporální membránové oxygenace (V-V ECMO). Zavedení V-V ECMO je komplikováno velkou krevní ztrátou pro nepříznivé anatomické poměry v třísle.

Byla zahájena infuzní terapie vysokými dávkami glukokortikoidů (methylprednisolon 1000 mg/denně po dobu 5 dnů), dále byl podán pulz cyklofosfamidů, s ohledem na renální insuficienci v redukováné dávce (5 mg/kg). Od dalšího pulzu cyklofosfamidů bylo ustoupeno z důvodu imunodeficitu – pokles hladin všech tříd imunoglobulinů a absenci B-lymfocytů.

Bylo zahájeno podávání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) v dávce 80 mg i.v. 2krát v průběhu 9 dnů. Dále bylo pokračováno v komplexní léčbě – v podávání antibiotik dle výsledků kultivací a parenterální výživě.

Po 9 dnech pobytu na V-V ECMO bylo pokračováno v další léčbě na anesteziologicko-resuscitačním oddělení (ARO). Za týden po odpojení z V-V ECMO je stav komplikován sepsí s multiorgánovým selháním. Pacientka byla další 3 měsíce hospitalizována na oddělení ARO, bylo pokračováno v intermitentní hemodialýze, antibiotické, antimykotické a antivirotické terapii pro opakované infekce včetně multirezistentních kmenů (*ESBL Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *herpes zoster*, *Candida albicans*).

Pro velmi obtížný weaning (odpojení od umělé plicní ventilace) se pacientku podařilo po 3 měsících hospitalizace dekantovat, následně je pacientka přeložena na jednotku intenzivní péče, kde je pokračováno zejména v intenzivní rehabilitaci pro těžkou polyneuropatii kriticky nemocných, v podávání imunoglobulinů 30 g v třítydenních intervalech s postupnou detakcí glukokortikoidů dle klinického stavu.

Po dalším měsíci je pacientka přeložena na standardní oddělení, kde došlo opět výskytu infekčních komplikací (diseminovaný herpes zoster, COVID pneumonie, flegmóna distálního článku II. prstu s nutností amputace).

Po dalších 2 měsících si pacientka začala stěžovat na bolesti levé kyčle. V laboratorních hodnotách byla významná elevace zánětlivých parametrů (CRP 369 mg/l), CD64/16 100%, mírná leukocytóza a neutrofilie 71 %. Pozitivním nálezem v hemokulturách je MRSA (multirezistentní *Staphylococcus aureus*). Transezofageální echokardiografií byla vyloučena infekční endokarditida. Pro bolesti levého kyčelního kloubu je doplněna magnetická rezonance s normálním nálezem v této oblasti, ale radiologem je popsán zánětlivý proces v oblasti levého sakroiliakálního kloubu, na který navazuje absces m. iliace vlevo a i v m. psoas vlevo. Pod CT kontrolou byla provedena drenáž abscesového ložiska. Infektologem je indikována dlouhodobá antibiotická terapie zpočátku vankomycinem s postupným převodem na kotrimoxazol. Pacientka je následně po 8 měsících hospitalizace propuštěna do domácí péče na terapii kotrimoxazolem 480 mg denně, prednisolonem 7,5 mg denně a intravenózními imunoglobuliny v třítydenních intervalech v dávce 25 mg.

Současný stav pacientky je nadále uspokojivý. Aktuálně jsou v čtyřtydenních intervalech aplikovány imunoglobuliny v dávce 20 g intravenózně, dávka prednisolonu je 7,5 mg a azathioprinu 25 mg denně.

KLINICKÝ OBRAZ A DIAGNÓZA MIKROSKOPICKÉ POLYANGIITIDY

Mikroskopická polyangiitida (MPA) je nekrotizující vaskulitida malých cév, kterou řadíme k vaskulitidám asociovaným s neutrofilními cytoplazmatickými protilátkami (ANCA) (1). Diagnostika je složitá a často je stanovena až per exclusionem. Diagnóze MPA mohou pomoci klasifikační kritéria ACR (tab. 1) (2).

Difuzní alveolární krvácení (DAH) je klinický syndrom, který vede k progresivnímu difuznímu alveolárnímu krvácení s tvorbou alveolárních infiltrátů a hypoxemií vyžadující okamžitou léčbu (3).

Mortalita u difuzního alveolárního krvácení se pohybuje za hospitalizace mezi 20–100 %.

Výskyt DAH u mikroskopické polyangiitidy je kolem 27 %.

V našem případě bylo difuzní alveolární krvácení prvním projevem mikroskopické polyangiitidy.

Diferenciální diagnóza DAH je rozsáhlá, etiologii lze rozdělit na imunitně a neimunitně zprostředkované příčiny. Co se týče akutních stavů v revmatologii, příčinou mohou být ANCA asociované vaskulitidy, ale i ostatní systémová onemocnění pojiva (např. systémový lupus erythematoses).

Klíčovým vyšetřením je bronchoskopie, která je potřebná k diagnostice DAH pomocí laváže a k vyloučení dalších příčin a komplikací, např. přidružených infekcí. Bronchoskopie má vyšší výtěžnost, pokud je provedena během prvních 48 hodin. Trvalá nebo zvyšující se přítomnost krve ve třech po sobě jdoucích lavážích z jedné postižené oblasti plic podporuje diagnózu DAH.

Zjištění ≥ 20 % makrofágů nasycených hemosiderinem v tekutině BAL je běžně považováno za diagnostický nález pro DAH. Ze zobrazovacích metod je vhodné provedení HRCT plic (výpočetní tomografie s vysokým rozlišením),

kde vidíme opacity mléčného skla („ground-glass opacity“) nebo konsolidace (6).

Laboratorní testy zahrnují kompletní krevní obraz, renální parametry, jaterní testy, C-reaktivní protein (CRP), vyšetření moči a koagulační parametry. Z imunologických odběrů vyšetřujeme v době co nejkratší ANCA protilátky (c-ANCA a p-ANCA), antigen-specifickou ELISA, protilátky proti proteináze 3 (PR3) a myeloperoxidáze (MPO) a protilátky proti glomerulární bazální membráně (anti-GBM). Z ostatních imunologických vyšetření je vhodné doplnit antifosfolipidové protilátky (lupusové antikoagulans, antikardiolipinové protilátky, protilátky proti β_2 -glykoproteinu I), antinukleární protilátky (ANA), revmatoidní faktory (RF) a protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA) (7).

LÉČBA

DAH, zvláště akutní makroskopické krvácení, má vysokou úmrtnost a vyžaduje multidisciplinární přístup, rychlou diagnostiku a agresivní léčbu. Součástí komplexní léčby je korekce hemodynamické nestability, koagulopatie, ventilace s vysokým end-expiračním tlakem (PEEP), vysoké dávky glukokortikoidů, imunosupresivní léčba a plazmaferéza. U některých závažných stavů se osvědčilo použití extrakorporální membránové oxygenace po dobu akutního stavu (8). Rekombinantní faktor VIIa (FVIIa) byl vyvinut pro léčbu krvácení u hemofilických pacientů, ale lze ho také podávat i u nehemofilických pacientů k léčbě nekontrolovatelného krvácení (4, 5). U malého počtu nemocných s DAH bylo úspěšně použito intrapulmonální podání rekombinantního faktoru VIIa. Indikace podání rekombinačního FVIIa je u pacientů s život ohrožujícím nevladatelným krvácením (9).

Tab. 1. Klasifikační kritéria pro mikroskopickou polyangiitidou (MPA), u nichž jedno kritérium je klinické a ostatní zohledňují výsledky laboratorních vyšetření, zobrazovacích metod a biopsie (2)

Klinická kritéria	Laboratorní, zobrazovací a bioptická kritéria
krvavý výtok z nosu, vředy v nose, krusty, nosní kongesce, blokáda, defekt nebo perforace nosního septa (–3)	pozitivita p (perinukleární typ) – ANCA nebo MPO (myeloperoxidáza) – ANCA (+6)
	fibróza nebo intersticiální plicní proces při vyšetření hrudníku zobrazovací metodou (+3)
	pauciimunní glomerulonefritida v biopsii (+3)
	pozitivita c (cytoplazmatický typ) – ANCA nebo PR 3 (proteináza 3) – ANCA (–1)
	eozinofilie v krvi $\geq 1 \times 10^9/L$ (–4)

Kritéria jsou určena pacientům s dg. vaskulitidy malých či středních tepen a po vyloučení jiných příčin, které mohou vaskulitidu napodobovat. Pro diagnózu MPA je třeba získat alespoň 5 bodů.

K potlačení zánětlivé aktivity se iniciálně doporučují vysoké dávky intravenózního methylprednisolonu po dobu 3–5 dnů s následným snižováním dávek a převodem na perorální léčbu (10, 11). Plazmaferéza je indikována u ANCA asociovaných vaskulitid, pozitivitě anti-GBM s rychle progredujícím renálním selháním (sérový kreatinin > 300 µmol/l), ale i v některých případech DAH bez renálního selhání k rychlé eliminaci cirkulujících autoprotiátů. Nicméně rutinní užívání plazmaferézy u pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami se nedoporučuje. Každá výměna zahrnuje 1–1,5násobek celkového objemu plazmy a je nahrazena plazmou (FFP) (12). Cyklofosfamid je používán v kombinční terapii s glukokortikoidy. Studie CYCLOPS ukázala, že pulzní intravenózní cyklofosfamid v dávce 10–15 mg/kg v intervalech á 2 týdny třikrát a pokračováním další á 3 týdny tři až šestkrát snižuje riziko relaps (14). Intravenózní imunoglobuliny (IVIG) mohou být použity k dosažení remise u pacientů rezistentních na standardní terapii (13). Dle doporučení EULAR z roku 2022 se k navození u pacientů s nově vzniklou nebo relabující mikroskopickou polyangiitidou doporučuje kombinace glukokortikoidů a rituximabu nebo cyklofosfamidu. Rituximab je preferován u relabujícího, refrakterního či perzistujícího onemocnění a při kontraindikaci terapie cyklofosfamidem. U pacientů, kteří dostávají rituximab nebo cyklofosfamid, se doporučuje podávání sulfamethoxazol/trimethoprim 480 mg denně jako prevence pneumocystové pneumonie (15).

ZÁVĚR

Difúzní alveolární krvácení je vzácný klinický syndrom, na který je nutné pomýšlet u pacientů se systémovým autoimunitním onemocněním s anemizací, rychle progredujícím respiračním a akutním renálním selháním. Důležitá je včasná a rychlá diagnostika. Bezprostředně po stanovení diagnózy je nutné zahájit imunosupresivní léčbu. Velký důraz je zejména kladem na multidisciplinární přístup (intenzivista, pneumolog, revmatolog a nefrolog).

LITERATURA

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(1): 1–11.
- Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al.; DCVAS INVESTIGATORS. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 321–326.
- Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 583–592.
- Blatny J, Mathew P, Monagle P, Ovesna P, Fiamoli V. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII in nonhemophilia children with severe or life-threatening bleeding: a report from the SevenBleedP registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25: 326–332.
- Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Karapinar DY, Kavakli K, Kultursay N. The use of recombinant activated factor VII in the treatment of massive pulmonary hemorrhage in a preterm infant. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 213–216.
- de Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 157–163.
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137: 1164–1171.
- 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.
- 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.
- Raptis A, Mavroudis D, Suffredini A, Molldrem J, Rhee FV, Childs R, et al. High-dose corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24: 879–883.
- Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: Related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 1038–1046.
- Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1149–1153.
- Němec P. ANCA asociované vaskulitidy. In: Němec P, et al. *Revmatologie pro praxi.* Praha: Mladá fronta 2016; 324–329.
- Tesar V, Hruskova Z. Treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Should type of ANCA guide the treatment? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(10): 1519–1521.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024; 83(1): 30–47.
- Bečvář R. Vaskulitidy. In: Pavelka K, Vencovský J, et al. *Revmatologie.* Praha: Maxdorf Jessenius 2018; 507–522.