

Rudnay M.^{1,2}, Rjašková V.³, Farkaš D.⁴, Lehotská V.²

¹ Oddelenie rádiodiagnostiky a zobrazovacích metód UN L. Pasteura v Košiciach

² II. klinika rádiológie OÚSA a LFUK

³ Ústav prírodných liečiv Farmaceutickej fakulty VFU Brno

⁴ Súdno-lekárske a patologicko-anatomické pracovisko ÚDZS Košice

Akútne sa rozvíjajúce intersticiálne postihnutie pľúc pri kombinovanej imunosupresívnej liečbe po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek – kazuistika

Abstrakt

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek predstavuje významnú a často jedinou možnosť ako dosiahnuť trvalú remisiu ochorenia u pacientov s akútnou myeloblastickou leukémiou. Ide o rizikový a pre pacienta náročný liečebný úkon, ktorý v určitej fáze vyžaduje intenzívnu a často kombinovanú imunosupresívnu liečbu. Imunosupresívna liečba je zaťažovaná množstvom možných vedľajších účinkov. V našej kazuistike prezentujeme prípad pľúcnej fibrózy, ktorá vznikla ako možný vedľajší účinok liečby mykofenolátom resp. kombináciou imunosupresív v kontexte pohľadu rádiológa – obraz a jeho vývoj v čase.

Kľúčové slová: imunosupresia, alogénna transplantácia krvotvorných buniek, CT hrudníka.

Abstract

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation is a significant and often the only way to achieve lasting disease remission in patients with acute myeloblastic leukemia. This is a quite riskful medical, which is challenging for the patient, and requires intensive and often combined immunosuppressive treatment at a certain stage. Immunosuppressive therapy is burdened with a number of possible side effects. In our case report we present a case of pulmonary fibrosis as a possible side effect of treatment with mycophenolate, in a combination of immunosuppressants, in the context of a radiologist's point of view – the image and its development over time.

Keywords: immunosupresion, allogenic hematopoietic stem cell transplantation, thoracic CT.

Úvod

Akútna myeloblastická leukémia (AML) predstavuje akútne prebiehajúce malígne ochorenie krvotvorby. Ide o menej časté malígne ochorenie, AML predstavuje 2 – 4 % všetkých malignít s incidenciou 2 – 3 prípady na 100 000 obyvateľov [1]. Okrem chemoterapie, v liečbe a v dosiah-

nutí trvalej remisie podstatnej časti, zohráva dôležitú úlohu alogénna transplantácia krvotvorných buniek, tj. krvotvorných buniek pochádzajúcich od darcu [2]. Reakcia „štep vs. hostiteľ“ (GvHD) predstavuje hlavnú príčinu mortality a morbiditu príjemcov po transplantácii krvotvorných buniek, v dôsledku čoho zohráva dôležitú úlohu imunosupresívna terapia, najčastejšie v kombinácii. Jednou z často používaných kombinácií je použitie cysklosporínu a mykofenolát-mofetilu [3]. Liečba imunosupresívami u transplantovaných pacientov je však často sprevádzaná rôzne závažnými nežiadúcimi účinkami. Rovnako sa môžu pri užívaní kombinácií imunosupresív vyskytnúť významné liekové interakcie [4].

Rádiologický obraz pri liekovom poškodení

Z rádiologického pohľadu nepredstavuje liekmi indukované postihnutie jednotnú morfológickú jednotku. Výsledný obraz ako aj klinická manifestácia sú prevažne odrazom histopatologického procesu, ktorý liek vyvoláva. Najčastejšie popisovanými patologickými morfovými obrazmi sú opacita mliečneho skla, konsolidácie, zhrubnutie interlobulárneho interstícia a nodularity. Výsledný nález v zobrazovacích metódach môže zodpovedať difúznemu alveolárnemu poškodeniu, nešpecifickej intersticiálnej pneumónii, organizujúcej sa pneumónii, pľúcnej fibróze a iným patologickým obrazom [5,6].

Kazuistika

41-ročný pacient bol odoslaný v novembri 2017 na pneumologickú kliniku s podozrením na atypickú resp. mykotickú pneumóniu a hilovú lymfadenopatiu ambulantným pneumológom. V roku 2014 bola pacientovi diagnostikovaná akútna myeloblastická leukémia, podstúpil indukčnú chemoterapiu doxorubicínom a cytarabínom a následne konsolidačnú chemoterapiu. V roku 2015 podstúpil alogénnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek od

príbuzného darcu – sestry. Potransplantačný priebeh bol komplikovaný rozvojom GvHD, ktorého liečba bola komplikovaná steroidnou myopatiou a psychózou. Pre rozvoj chronického GvHD bola nasadená 3-kombinácia imunosupresívnych liekov – metylprednizón, mykofenolát mofetil a cyklosporín A. Rovnako sa v potransplantačnom období u pacienta opakovane vyskytli infekčné komplikácie v zmysle infekcie dýchacích ciest a pľúcnej aspergilózy. V anamnéze bolo ešte 12 rokov abstinencie po liečbe závislosti od alkoholu.

Týždeň pred hospitalizáciou na pľúcnej klinike bol pacient hospitalizovaný na internom oddelení v spáde s diagnózou intersticiálnej pneumónie, pre pozitivitu H. influenzae a C. albicans v spúte preliečený meropenemom a amikacinom. V priebehu hospitalizácie bolo na internom oddelení realizované CT hrudníka, kde bol popísaný intersticiálny pľúcny proces. Klinicky pri prijíme dominovalo výrazné dyspnoe, suchý, dusivý dráždivý kašeľ, ktorý sa za posledný týždeň zhoršil. Pri prijíme bol pacient afebrilný, teploty udával naposledy pred týždňom, saturácia kyslíkom bola znížená na 76 %, pri inhalácii kyslíka 3 l/min stúpala len na 84 %. Pacient udával, že sa zadýchava aj pri minimálnej námahe (pár metrov chôdze po rovine), udával vykašľovanie číreho bieleho spúta, za posledných 6 mesiacov hmotnostný úbytok 10 kg. Auskultačne bolo dýchanie vezikulárne, bez vedľajších fenoménov, difúzne oslabené.

U pacienta bolo realizované CT vyšetrenie hrudníka, kde dominoval obraz pľúcnej fibrózy - prítomné boli prevažne trakčné bronchiektázie, retikulárne opacity s opacitami mliečneho skla v okolí a miestami zhrubnutým intersticiom. Najvýraznejšie boli postihnuté horné laloky, kde znaky spĺyvali do obrazu „crazy paving“ v okolí dilatovaných bronchov. V oblasti horných lalokov bola viditeľná aj celková redukcia ich objemu. Vľavo dorzobazálne v malom rozsahu boli prítomné aj centrilobulárne mikronodularity vzhľadom „tree in bud“ – vyhodnotené ako možná nasadajúca, endobronchiálne sa šíriaca infekcia. Nález nemal vzhľad typický pre bežnú intersticiálnu pneumóniu. Lymfatické uzliny v mediastíne výrazne zväčšené neboli, dosahovali do 9 mm v krátkej osi.

Najdôležitejším nálezom ale bolo zhodnotenie dynamiky zmien v čase – pri CT vyšetrení realizovanom v spáde v októbri 2017 približne mesiac pred hospitalizáciou na pľúcnej klinike boli zmeny vyjadrené vo výrazne nižšej miere – predovšetkým obraz bronchiektázií a lineárnych opacít. Ešte výraznejší bol rozdiel v porovnaní s CT vyšetreniami z rokov 2016 a 2015 – pri týchto vyšetreniach ešte uvedené zmeny s obrazom pľúcnej fibrózy neboli vyjadrené vôbec.

U pacienta v priebehu hospitalizácie došlo k poklesu tlaku a zhoršeniu saturácie, preto bolo pre podozrenie na pľúcnu embóliu realizované CTA pľúcnej cirkulácie, kde sa ale diagnóza nepotvrdila. U pacienta bola realizovaná aj bronchoalveolárna laváž, pacient liečený ATB podľa citlivosti, vzhľadom na pozitivitu aspergillových antigénov

a nálezu Candida glabrata v BAL boli do liečby pridané aj rezervné antimykotiká. Napriek terapii u pacienta pretrvávala ťažká hypoxemická respiračná insuficiencia s potrebou umelej pľúcnej ventilácie (UPV), preto pacient preložený na kliniku anesteziológie a intenzívnej medicíny. Na kliniku anesteziológie bol pacient napojený na UPV, boli nutné vyššie tlaky a vysoká frakcia kyslíka, obehovo bol pacient nestabilný s nutnosťou katecholamínovej podpory. Stav bol komplikovaný rozvojom plášťového PNO a pneumomediastína. Pri poslednom CT vyšetrení hrudníka, 2 dni pred smrťou pacienta a zároveň necelý mesiac od vstupného vyšetrenia, okrem rozsiahleho pneumomediastína bolo viditeľné zvýraznenie fibrotických zmien už aj v dolných lalokoch, popisované boli už zmeny charakteru voštiny. Napriek intenzívnej terapii sa stav nezlepšoval a pacient zomrel necelý mesiac od prijatia na pľúcnu kliniku.

V pitevnom náleze pacienta boli histologicky preukázané fibrotizujúce zmeny interstícia ako ja fibrotizácia prechádzajúca na pľ. alveoly. Tento obraz koreloval s obrazom akútne prebiehajúcej pľúcnej fibrózy.

Diskusia

Rádiologický obraz intersticiálnych pľúcnych ochorení, resp. pľúcnych ochorení v CT obraze celkovo hodnotíme podľa dominantných patologických znakov a korelujeme ho spolu s klinickým a laboratórnym nálezom a anamnestickými informáciami. Výslednú diferenciálnu diagnózu určuje súvaha všetkých uvedených informácií [12].

U pacienta v CT obraze dominovali trakčné bronchiektázie, zhrubnutie interstícia, ako aj opacity mliečneho skla či obraz redukcie objemu v najviac postihnutých oblastiach. Obraz trakčných bronchiektázií v kombinácii s obrazom redukcie objemu pľ. parenchýmu je typický až patognomický pre fibrotické zmeny pľúc [12]. Dôležitým faktorom pri určovaní diferenciálnej diagnózy je však aj dynamika procesu – pri porovnaní vyšetrení v priebehu roka je viditeľná progresia nálezu, pričom posledné tri vyšetrenia dokumentujú progresiu pľúcnej fibrózy v priebehu niekoľkých týždňov. V dokumentácii pacienta bol prítomný aj záznam o spirometrickom vyšetrení z apríla 2017, kde spirometrický nález aj difúzna kapacita pľúc boli uspokojivé. Naopak, podľa diagnostického záveru pri preklade na kliniku anesteziológie, už podľa vyšetrení bola indikovaná dlhodobá domáca oxygenoterapia, čo dokumentuje rýchlu progresiu pľúcnej insuficiencie.

Vzhľadom na uvedené nálezy v diferenciálnej diagnóze prichádzajú do úvahy rýchlo progredujúce fibrotizujúce procesy – predovšetkým akútna intersticiálna pneumónia (AIP) alebo akútne sa rozvíjajúce intersticiálne pľúcne postihnutie ako sekundárny následok z rôznych príčin – v literatúre sú uvádzané: infekcie u imunokompromitovaných pacientov, stav po transplantácii krvotvorných buniek, ako aj poliekové poškodenie [12, 13].

Okrem stavu po transplantácii krvotvorných buniek je

u pacienta prítomná aj významná lieková anamnéza – pacient dlhodobo liečený kombináciou imunosupresív, vrátane mykofenolátu a cyklosporínu A. V predovšetkým v prípade mykofenolátu sa v literatúre objavujú popisované prípady pľúcnej fibrózy. Mechanizmus, ktorým mykofenolát vyvoláva pľúcnu fibrózu zatiaľ nebol objasnený. Pribúda ale pacientov, u ktorých sa po transplantácii pri liečbe mykofenolátom rozvinuli rôzne pulmonárne nežiadúce reakcie. Najčastejšou formou toxicity boli bronchiektázie a pľúcna fibróza [14]. Rook et al. vyslovili aj hypotézu, že podkladom týchto reakcií môže byť znížená migrácia leukocytov, vedúca k zníženému odstraňovaniu mikroorganizmov z pľúc, čo u citlivých jedincov môže vyústiť do bronchiektázií. Alternatívnou príčinou môže byť deštrukcia riasinkového epitelu, pretože mykofenolát môže spôsobovať atrofiu črevných klkov a Rook et al. predpokladajú, že tak môže pôsobiť aj na riasinky [15].

Cyklosporín A inhibuje hlavne tvorbu IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF (granulocytárny / makrofágový stimulačný faktor), IFN- γ a TNF- α (tumor necrosis factor α). Z hľadiska imunosupresie je najvýznamnejšia inhibícia syntézy IL-2. Cyklosporín A tiež zvyšuje produkciu TGF- β (transformujúci rastový faktor β), ktorý okrem imunosupresívneho účinku podporuje fibrózu a tvorbu medzibunkovej matrix, čo môže byť podkladom jeho nežiadúcich účinkov [16].

Záver

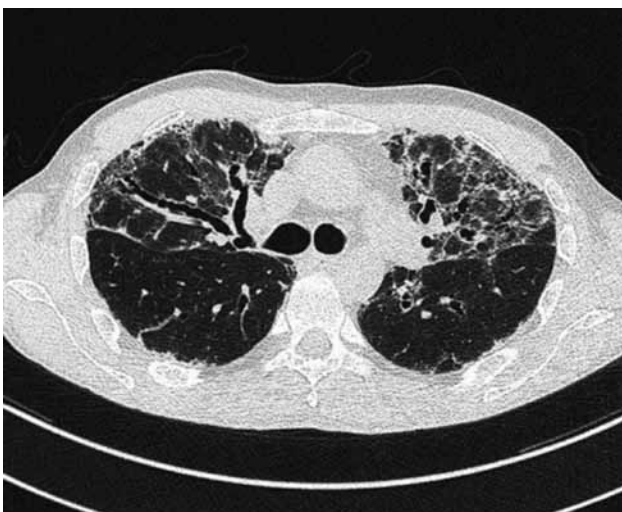
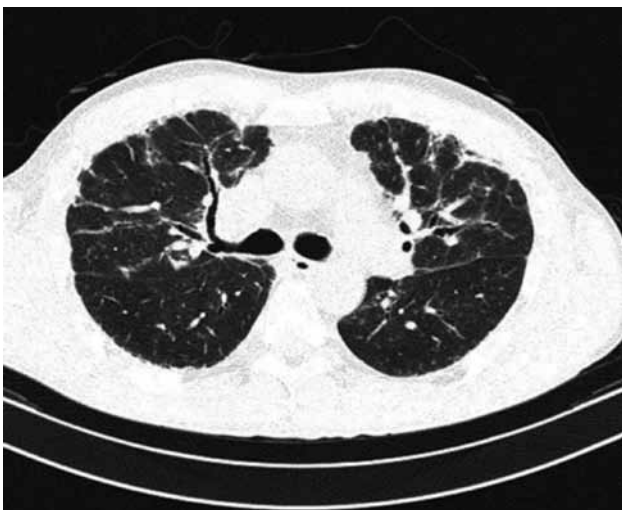
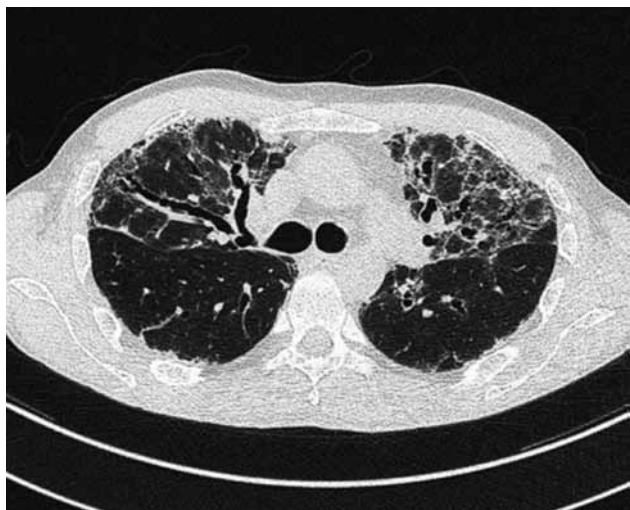
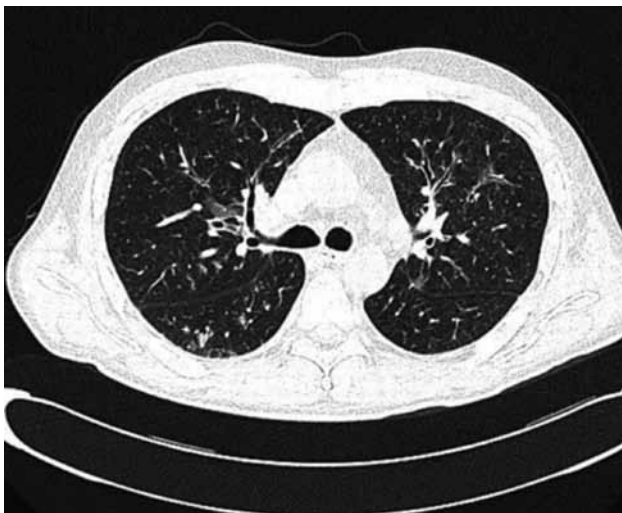
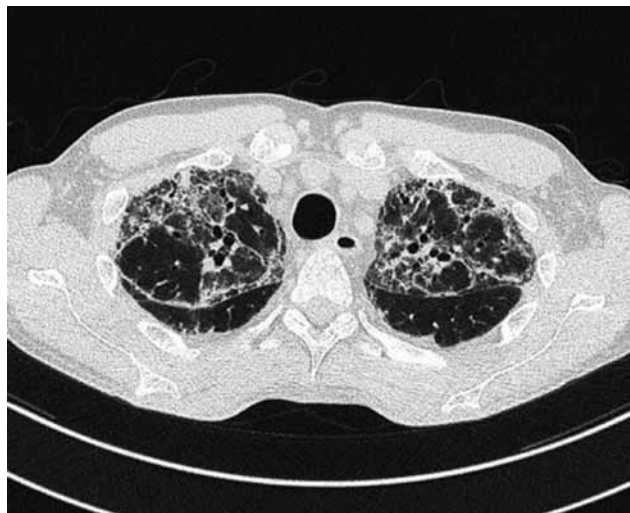
Leukémia resp. transplantácia krvotvorných buniek vedú priamo aj nepriamo (prostredníctvom liečby) k rozvoju sekundárneho imunodeficitného stavu u pacientov. Pľúcne infekcie, vrátane oportúnnych, predstavujú významné rizikovo a príčinu mortality týchto pacientov. Infekcie, samotná transplantácia ale aj dlhodobá liečba predstavujú komplex faktorov, ktoré môžu viesť k sekundárnemu poškodeniu orgánov, vrátane pľúc.

Fibrotické zmeny pľúc resp. pľúcneho interstícia u väčšiny prípadov predstavujú chronický proces, progredujúci postupne niekoľko rokov. Okrem tohto bežného obrazu je nutné myslieť aj na možnosť akútne progredujúceho intersticiálneho postihnutia, ktoré môže viesť k rýchlemu rozvoju pľúcnej insuficiencie, aj v priebehu niekoľkých týždňov. Z pohľadu rádiológa okrem všeobecného prístupu k hodnoteniu nálezu v CT obraze v kontexte anamnézy, klinických a laboratórnych nálezov je veľmi dôležité neopomenúť porovnanie zmien v čase, a to aj v prípade, že pacient bol vyšetrovaný na rôznych pracoviskách. V tomto kontexte stále viac stúpa význam prepojenia zdravotníckych zariadení a e-Zdravotníctva.

Literatúra

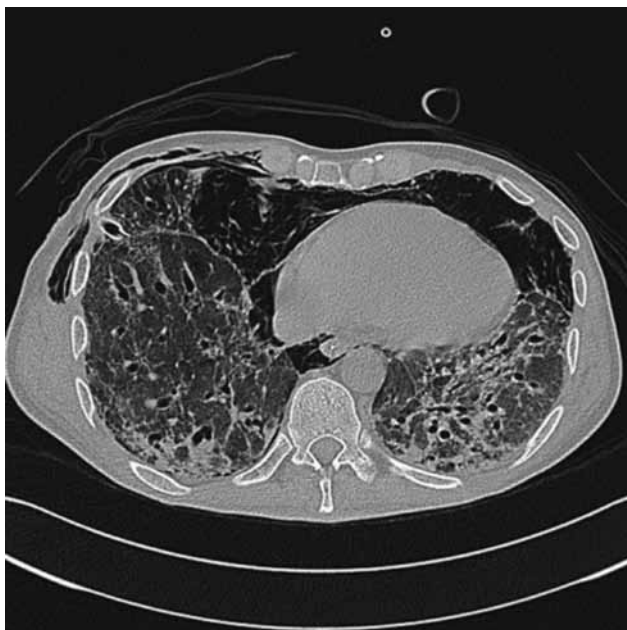
1. Chudej M, Hrnčár M, Sokol J, et al. Akútne leukémie - čo by mal vedieť všeobecný lekár. *Via pract* 2016; 13(3): 110-113
2. Krishna VK, Ross LL. Diagnosis and Therapy of Acute Myeloid Leukemia in the Era of Molecular Risk Stratification. *Annual Review of Medicine* 2016; 67(1): 59-72
3. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert review of hematology* 2010; 3(3): 285-299
4. Kaltenborn A, Schrem H. Mycophenolate mofetil in liver transplantation: A review. *Ann Transplant* 2013; 18: 685-696
5. Cleverley JR, Srean NJ, Hiorns MP, Flint JD, Müller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002; 57(4): 292-9
6. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000; 20(5): 1245-59
7. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2007; 27(3): 595-615
8. Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Ichikado K, Ando M, Honda O, Tomiyama N, Nakamura H. Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211(3): 859-63.
9. Akira M. Computed tomography and pathologic findings in fulminant forms of idiopathic interstitial pneumonia. *J Thorac Imaging* 1999; 14(2): 76-84
10. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, Kohno N, Arita J, Nakamura H, Nagareda T, Itoh H, Ando M. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(2): 333-8
11. Westcott JL, Cole SR. Traction bronchiectasis in end-stage pulmonary fibrosis. *Radiology*. 1986; 161(3): 665-9.
12. Kočová E, Vašáková M, ed. HRCT u intersticiálnych pľúcnych procesů v inštruktívnych kazuistikách. Praha: Maxdorf. 2017
13. Vašáková M, Polák J, Matěj R. Intersticiální plicní procesy: od etiopatogeneze přes radiologický obraz k histopatologické diagnóze. 2. aktualizované a rozšířené vydání. Praha: Maxdorf. 2016
14. Takahashi K, Go P, Stone CH, Safwan M, Puthakayala KG, Kane WJ, Malinzak LE, Kim DY, Denny JE. Mycophenolate Mofetil and Pulmonary Fibrosis After Kidney Transplantation: A Case Report. *Am J Case Rep* 2017; 18: 399-404
15. Rook M, Postma DS, van der Jagt EJ, van Minnen CA, van der Heide JJH, Ploeg RJ, van Son WJ. Mycophenolate Mofetil and Bronchiectasis in Kidney Transplant Patients: A Possible Relationship. *Transplantation* 2006; 81(2): 287-9
16. Dostál C, Pavelka K, Suchopár J, Saudek F, Ettler K. Cyclosporinum, *Remedia* 2005; 15: 33-52

Obrazová príloha



Obr. 1 – 3. Zmeny na vstupnom CT hrudníka

Obr. 4 – 6. Vývoj zmien v čase



Obr. 7. Posledné CT vyšetrenie 2 dni pred smrťou pacienta