

NEINFEKČNÍ PLICNÍ KOMPLIKACE U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI KMENOVÝCH BUNĚK KRVETVORBY

NON-INFECTIOUS PULMONARY COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER THE HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

přehledový článek

Andrea Burgetová¹
Petr Cetkovský²
Manuela Vaněčková¹
Martina Vondráčková¹
Jitka Němcová³
Zdeněk Seidl^{1,3}

¹Radiodiagnostická klinika 1. LF UK
a VFN, Praha

²Ústav hematologie a krevní
transfúze, Praha

³Vysoká škola zdravotnická, Praha

Přijato: 15. 4. 2010.

Korespondenční adresa:

MUDr. Andrea Burgetová, PhD.
Radiodiagnostická klinika 1. LF UK
a VFN, Praha
Kateřinská 30, 128 08 Praha
e-mail: andrea.burgetova@vfn.cz

Práce byla podpořena granty
MZO/VFN2005 a MSM201620849.

SOUHRN

Burgetová A, Cetkovský P, Vaněčková M, Vondráčková M, Němcová J, Seidl Z. Neinfekční plicní komplikace u pacientů po transplantaci kmenových buněk krvetvorby

Je předložen souhrn současných poznatků o neinfekčních plicních komplikacích po transplantaci kmenových buněk krvetvorby (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT). Plicní komplikace po HSCT patří k nejčastějším a z hlediska dlouhodobé prognózy i nejvýznamnějším komplikacím. Dle vyvolávající příčiny je dělíme na infekční a neinfekční, jejich spektrum je ovlivněno mnoha proměnnými. Včasná diagnostika komplikací a následná terapie je zásadní pro další vývoj transplantovaných. Zobrazovací metody, RTG hrudníku a především HRCT výrazně přispívají k odhalení plicních patologií, problémem je nízká specifita nálezů. V minulosti býval poměr infekčních a neinfekčních plicních postižení stejný, v posledních letech v souvislosti s podáváním účinných antiinfekčních léků je vyšší podíl neinfekčních komplikací a je tedy nutné je zahrnout do diferenciální diagnostiky plicních patologií. Naše práce předkládá přehled neinfekčních plicních komplikací se stručnými charakteristikami jejich projevů, diferenciální diagnostiku plicních nálezů u imunokompromitovaných pacientů, možnosti a výsledky zobrazovacích metod. Protože plicní komplikace často odpovídají typu imunodeficitu, obraz je vždy nutné hodnotit ve vztahu k časové periodě po transplantaci a spolu s klinickým nálezem. Zásadní význam má multidisciplinární přístup

SUMMARY

Burgetová A, Cetkovský P, Vaněčková M, Vondráčková M, Němcová J, Seidl Z. Non-infectious pulmonary complications in patients after the hematopoietic stem cell transplantation

The summary of current knowledge of non-infectious pulmonary complications after the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is presented. Pulmonary complication after HSCT ranks among the most common and the most important from the viewpoint of long term prognosis. These can be classified according to the causing agent into infectious and non-infectious and their spectrum is influenced by many variables. Timely diagnosis of the complications and following therapy is crucial for further welfare of transplanted patient. Imaging methods such as chest X ray and foremost HRCT significantly contribute to the discovery of pulmonary pathology, the sole problem being low specificity of pathological findings. In the past there was an equal ratio of infectious and non-infectious pulmonary affections, but in the recent years there is higher rate of non-infectious complications which is caused by efficient antiinfectious drugs administration and so these must be included in the differential diagnosis of pulmonary lesions. Our paper portrays a survey of non-infectious pulmonary complications with their brief characteristics, manifestations, differential diagnosis in immunocompromised patients and the possibilities and results of imaging methods. Since the pulmonary complications often correspond to the type of immunodeficiency, the diagnostic

k plicním komplikacím u transplantovaných pacientů, který zahrnuje spolupráci hematologa, radiologa a pneumologa. Na příkladech z vlastního souboru pacientů demonstrují autoři některé plicní patologie.

Klíčová slova: HRCT, plice, transplantace kmenových buněk krvetvorby.

image has to be considered in the relation to the time period elapsed after the transplantation and together with the clinical findings. The multidisciplinary approach to the pulmonary complications is crucial and consists of cooperation among haematologist, radiologist and pneumologist. The authors demonstrate some pulmonary pathologies they encountered in their patients.

Key words: HRCT, lung, hematopoietic stem cell transplantation.

ÚVOD

Transplantace kmenových buněk krvetvorby (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT) se stává běžnou formou terapie maligních, především hematologických onemocnění, ale i některých nemaligních nemocí. Plicní komplikace po HSCT patří k nejčastějším a z hlediska dlouhodobé prognózy i nejvýznamnějším komplikacím. Vyskytují se u 40–60 % nemocných po HSCT; mortalita je rozdílná, u některých syndromů velmi vysoká (1). Po allogenních transplantacích jsou plicní komplikace mnohem častější než u autologních příjemců (2). Plicní dysfunkce zahrnují etiologii infekční a neinfekční. V minulosti býval poměr infekčních a neinfekčních plicních postižení stejný, v posledních letech v souvislosti s podáváním účinných antiinfekčních léků je vyšší podíl neinfekčních komplikací. Incidence neinfekčních komplikací je uváděna až u 65 % postižení plic po allogenní transplantaci (3). Někdy je etiologie smíšená, nebo k infekci dochází až sekundárně. Vzhledem k obtížné diagnostice je mortalita neinfekčních komplikací uváděna v širokém rozmezí 30–95 % (3, 4).

Vliv na incidenci plicních komplikací má mnoho faktorů, z nichž nejvýznamnější je typ a trvání imunologického defektu v souvislosti se základní nemocí a jeho terapií, použitý režim předtransplantační přípravy, stupeň imunosuprese, profylaxe a terapie infekčních komplikací a eventuálně rozvoj a léčba nemoci z reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host-disease – GVHD) (3, 5, 6). Je velmi důležité provést co nejrychleji vyšetření nutná k diferenciální diagnostice, nalézt a léčit vyvolávající příčinu.

ZOBRAZOVACÍ METODY

Primární zobrazovací modalitou při vzniku plicní dysfunkce je skiagram hrudníku. Je vhodný k iniciálnímu zobrazení, sledování plicních změn a k detekci komplikací u transplantovaných pacientů. Pokud rentgen hrudníku ukáže nespecifický abnormální nálezy nebo normální nálezy u pacienta s jednoznačnou klinikou odpovídající postižení plic, je indikováno CT, resp. HRCT (7, 8). V případě negativního rentgenového

vyšetření může HRCT ukazovat významnou plicní patologii až u 10 % imunosuprimovaných pacientů (9). Pokud je HRCT normální, je plicní postižení nepravděpodobné (10). HRCT je excelentní metodou v detekci plicních patologií. Mimo jiné poskytuje cenné informace o abnormalitách intersticia a ground glass opacitách. Problémem je nízká specifická nálezů. Obraz je nutné hodnotit se znalostí klinických údajů a ve vztahu k potransplantační časové periodě. K zúžení diferenciální diagnostiky plicních komplikací přispívá předvídatelný časový průběh imunosuprese u pacientů po HSCT. HRCT lze kromě diagnostiky využít rovněž k nasměrování dalších diagnostických testů, jako je bronchoalveolární laváž nebo plicní biopsie. Na základě zobrazení lze indikovat ideální místo pro získání plicní tkáně a rozhodnout o nejlepší technice (perkutánní, bronchoskopický či chirurgický přístup). V případě perkutánního přístupu lze provést CT navigovanou biopsii, která se však v případě imunokompromitovaných pacientů provádí velmi vzácně. Limitací pro jakýkoliv invazivní výkon je vysoká rizikovost pacientů. V neposlední řadě je HRCT užitečné v monitorování průběhu nemoci, odpovědi na léčbu a v detekci dalších komplikací.

Protože plicní komplikace často odráží imunologický stav pacienta a objevují se s maximální incidencí ve specifickém časovém úseku po transplantaci, je pro diagnostiku užitečné rozdělení komplikací na časné (prvních 100 dní po transplantaci) a pozdní (za více než 100 dní). Časné období se dále dělí na fázi neutropenickou – před engraftmentem (perioda do 30 dnů po transplantaci) a časnou fázi po engraftmentu (30–100 dnů po transplantaci).

Imunitní funkce se postupně zlepšují, kompletní úprava bývá většinou dosaženo za 6–12 měsíců (7, 11).

V neutropenické fázi (do 30 dnů po transplantaci) se podíl neinfekčních příčin na plicních komplikacích pohybuje mezi 50–80 %. Nejčastěji je to plicní edém, difúzní alveolární hemoragie a časná plicní toxicita v důsledku chemoterapie a radioterapie. V časné fázi po engraftmentu (30–100 dní) je nejvýznamnější neinfekční komplikací syndrom idiopatické pneumonitidy a tzv. periengraftment respiratory distress syndrom. Velmi vzácnou komplikací jsou plicní cytolytické tromby (6–11 týdnů po transplantaci). V pozdní fázi je opět

Tab. 1. Rozdělení neinfekčních plicních komplikací dle doby výskytu po HSCT

Table 1. Non-infectious pulmonary complications distribution according to the time period after HSCT

Měsíce po HSCT	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
DAH	x	x																		
PTS		x	x																	
IPS		x	x																	
PERDS		x	x																	
PCT		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x									
BO, COP				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
DPTS															x	x	x	x		

DAH – diffuse alveolar haemorrhage, PTS – pulmonary toxicity syndrome, IPS – idiopathic pneumonitis syndrome, PERDS – perengraftment respiratory distress syndrome, PCT – pulmonary cytolytic thrombi, BO – bronchiolitis obliterans, COP – cryptogenic organizing pneumonia, DPTS – delayed pulmonary toxicity syndrome

podíl neinfekčních plicních komplikací větší než infekčních. Především se vyskytuje bronchiolitis obliterans, cryptogenic organizing pneumonia a syndrom pozdní plicní toxicity (7, 12, 13) (tab. 1).

Plicní edém

Plicní edém je jednou z nejčasnějších plicních komplikací po HSCT, je běžnou komplikací během prvních 2 týdnů po transplantaci, kdy se objevuje až u 65 % pacientů (3). Může být kardiogenní či nekardiální, nebo se jedná o kombinaci. Příčinou plicního edému může být nadměrná hydratace pacientů po transplantaci či kardiální a renální toxicita navozená chemoterapeutickými léky (14). Etiologii edému nelze většinou určit, s výjimkou akutního selhání levé komory, kdy častým, rozhodně však ne konstantním příznakem, je zvětšení srdce. Klinicky se projevuje akutním vznikem dyspnoe, vlhkými chrůpky, hypoxémií.

Popis známek edému na rentgenu hrudníku a HRCT je pro radiodiagnostiku nadbytečný, nicméně zkráceně: rozšíře-

ní plicních cév, ztlustění interlobulárních sept, septální linie, ground glass opacity až plicní konsolidace dle rozsahu edému, pleurální efuze (13). Plicní edém je většinou diagnostikován již na RTG hrudníku.

Diferenciální diagnostika: Je nutné vyloučit další příčiny alveolárního poškození: pneumonii s exsudací do alveolů, DAH s krvácením do plic, hypersenzitivní pneumonitidu, která může být projevem časně plicní toxicity, syndrom idiopatické pneumonitidy (IPS), syndrom časně plicní toxicity (PTS), aspirační pneumonitidu (ta je většinou jednostranná s pravostrannou predilekcí), z tumorózních lézí potom bronchiolalveolární karcinom.

Difuzní alveolární hemoragie (diffuse alveolar haemorrhage – DAH)

Vyskytuje se především po autologní, ale může se objevit i po allogenní HSCT (15). DAH je život ohrožující komplikací s mortalitou uváděnou v rozmezí 70–100 % (16). Incidence je uváděna mezi 7–14 % u autologních příjemců (17). Objevuje



▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B

Obr. 1A,B. **Difuzní alveolární hemoragie.** HRCT v úrovni hlavních bronchů a dolních laloků ukazuje bilaterální difuzní syté konsolidace plicního parenchymu. Tekutina v obou pleurálních dutinách.

Fig. 1A,B. **Diffuse alveolar haemorrhage (DAH).** HRCT at the level of the main bronchi and the lower lobes shows diffuse lung consolidation and fluidothorax bilaterally.

se obvykle ve 2. až 3. týdnu po transplantaci (15). Charakterickými klinickými znaky je náhlá progresivní dyspnoe, neproduktivní kašel, teplota a hypoxémie. Hemoptýza je vzácná (17). Rentgenový nález je nespecifický, většinou se vyskytují splývavé stíny centrálně a v dolních plicních polích, které nelze odlišit především od plicního edému či zánětu.

HRCT dle rozsahu postižení obraz zahrnuje oboustranné okrsky či difuzní zastření od ground glass až po sytá zastření a skvrnitě konsolidace s distribucí především perihilózně a v dolních lalocích (13) (obr. 1A,B). Charakteristicky je DAH fulminantní proces a změny progredují do těžkého difuzního alveolárního procesu (17). V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit další alveolární postižení, především edém plic, infekční proces – pneumonii, DAH, PTS, IPS.

DAH se vyskytuje i u jiných chorob: Wegenerova granulomatóza, GoodPasturov syndrom, systémový lupus erytematodes, vaskulitidy, IgA neuropatie a další vzácné příčiny.

Časná plicní toxicita (pulmonary toxicity syndrome – PTS)

U pacientů, kteří podstoupili chemoterapii vysokými dávkami a celotělovou radioterapii, musí být v diferenciální diagnóze plicních infiltrátů vždy uvažováno léčbou navozené postižení plic. Incidence obvykle nepřesahuje 10 % (18). Klinicky je nejčastěji mírná dušnost, kašel, teploty. Klinický nález na hrudníku je obvykle minimální, často jde o překvapivý nález při vyšetření zobrazovacími metodami. Obvykle se manifestuje 2–3 měsíce po aktinoterapii jako poradiační pneumonitidy. RTG nález je nespecifický, především jsou to splývavá nehomogenní zastření různé sytosti.

HRCT: Nejčastějším projevem je hypersenzitivní pneumonitida s bilaterálními špatně ohraničenými splývajícími opacitami ground glass, mohou se objevit i plicní konsolidace (obr.

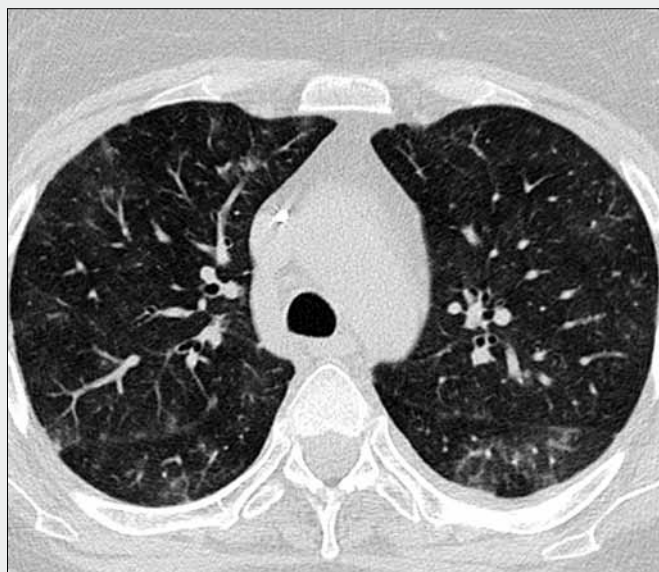
2A,B). Méně častým projevem je nekardiální plicní edém, postižení nodulárního charakteru nebo obraz bronchiolitis obliterans (10). Změny se predilekčně vyskytují v horních segmentech dolních laloků. Změny mohou postupně odeznít, nebo progredovat do plicní fibrózy.

Diferenciální diagnostika opět zahrnuje další alveolární postižení: plicní edém jiné příčiny, ARDS, pneumonii, DAH, IPS.

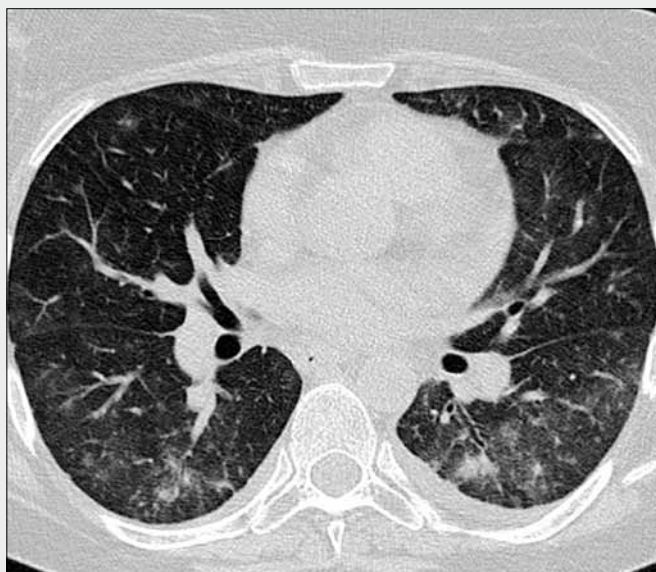
Syndrom idiopatické pneumonitidy (idiopathic pneumonitis syndrome – IPS)

Syndrom idiopatické pneumonitidy je definován jako difuzní postižení plic po transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Diagnostikuje se nepřímou vyloučením jiné infekční nebo neinfekční etiologie. Dva hlavní histopatologické znaky jsou intersticiální pneumonitis a difuzní alveolární poškození (19). Vyskytuje se nejčastěji u pacientů s hematologickou malignitou, u nemocných, kteří podstoupili HSCT pro nemaligní onemocnění je méně častý. Důležité pro praxi je pozorování, že většina intersticiálních pneumonitid, které se objeví v prvních 28 dnech po HSCT, bývá IPS (20). Incidence je obvykle 5–20 %, nejčastěji 21–42 dní po HSCT (21). Klinika zahrnuje dyspnoe, neproduktivní kašel, hypoxémii, ale může být i negativní, nebo se rozvinout v akutní respirační distress syndrom (19). Na radiogramu hrudníku se zobrazují různě sytá alveolární konsolidace.

HRCT: Obraz je nespecifický, zahrnuje rozsáhlá zastření ground glass oboustranně v difuzní nebo skvrnitě distribuci, kdy se postižené okrsky střídají s okrsky normálního parenchymu (obr. 3A,B). Dále mohou být přítomny bilaterální tranzientní plicní infiltráty (většinou multilobární nález), intersticiální edém spojený se ztlustěním interlobulárních sept a pleurální efuze. V podstatě jde o obraz odpovídající nekardiálnímu plicnímu edému.



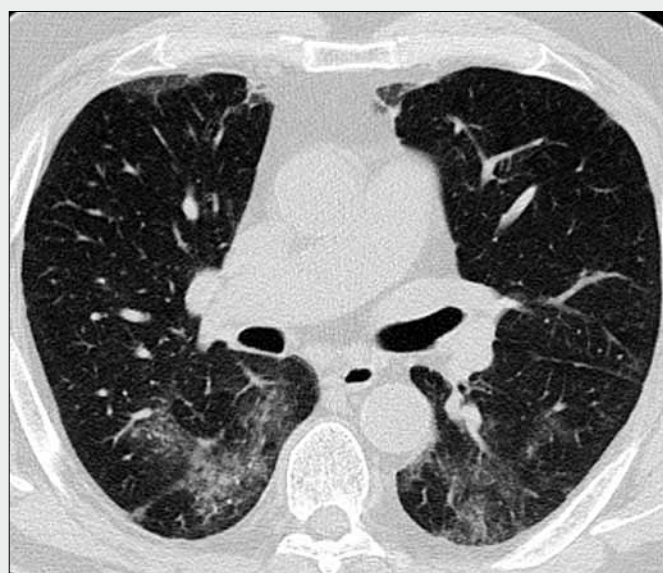
▲ Obr. 2A



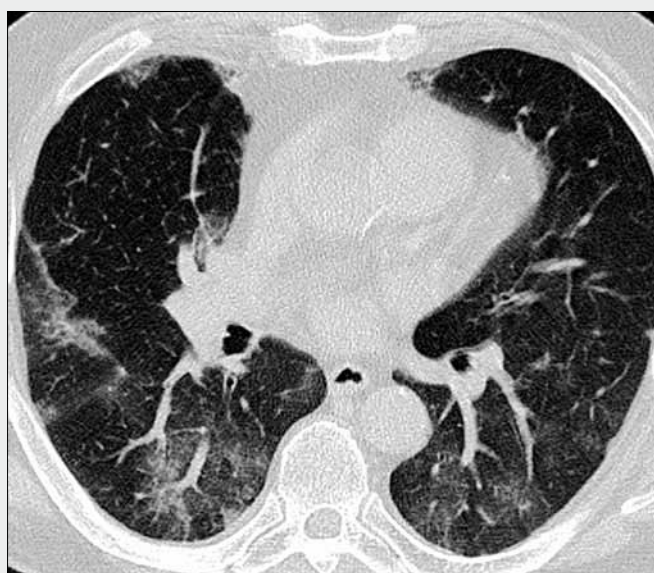
▲ Obr. 2B

Obr. 2A,B. **Časná plicní toxicita.** HRCT demonstruje špatně ohraničené splývající okrsky zastření ground glass oboustranně. Malé množství tekutiny v levé pleurální dutině.

Fig. 2A,B. **Pulmonary toxicity syndrome (PTS).** HRCT demonstrates patchy areas of ground glass opacity bilaterally and a little amount of pleural fluid on the left.



▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B

Obr. 3A,B. **Syndrom idiopatické pneumonitidy**. HRCT demonstruje okrsky ground glass subpleurálně a peribronchiálně vázané oboustranně, s maximem postižení v S6 dolního laloku oboustranně.

Fig. 3A,B. **Idiopathic pneumonitis syndrome (IPS)**. HRCT demonstrates patchy areas of ground glass opacity in the subpleural and peribronchovascular distribution. The segment S6 of the lower lobes is mostly involved.

Pro definitivní stanovení diagnózy IPS je nutné diferenciálně diagnosticky vyloučit edém jiné etiologie (převodnění, srdeční selhávání), infekci, DAH, PTS.

K diagnostice vylučovacím způsobem jsou třeba další laboratorní a klinické diagnostické testy, které neprokážou bakteriální, virové či mykotické patogeny, a to opakovaně (19).

Periengraftment syndrom (PES)

Vyskytuje se po alogenní i autologní transplantaci. Je také označován jako engraftment syndrom nebo syndrom autoagrese. Jedním z projevů je i postižení plic, při těžkém plicním průběhu se označuje jako periengraftment respiratory distress syndrome (PERDS). Začíná 5–9 dnů po transplantaci. Incidence se v publikacích liší od 0–40 %, záleží na striktnosti dia-



▲ Obr. 4A



▲ Obr. 4B

Obr. 4A,B. **Periengraftment respiratory distress syndrome**. HRCT ukazuje oboustranně okrsky ground glass, splývající plicní konsolidace a intersticiální edém. Tekutina v obou pleurálních dutinách.

Fig. 4A,B. **Periengraftment respiratory distress syndrome (PERDS)**. HRCT shows ground glass opacities, sweeping lung consolidation and interstitial edema. Fluidothorax bilaterally.



▲ Obr. 5A



▲ Obr. 5B

Obr. 5A,B. **Bronchiolitis obliterans**. HRCT ukazuje okrsy snížených densit a vaskularizace a extenzivní skvrnitě oblasti zvýšených densit, což dává obraz mozaiky. Dále se zobrazují extenzivní bronchiektázie.

Fig. 5A,B. **Bronchiolitis obliterans (BO)**. HRCT shows areas of decreased attenuation and vascularity and patchy areas of increased attenuation, resulting in a mosaic attenuation pattern. Extensive bronchiectasis can be seen.

gnostických kritérií. Odlišení od akutní GvHD je obtížné až nemožné (22).

HRCT vykazuje ztlustění interlobulárních sept, bilaterálně extenzivní zastření charakteru ground glass a splývající neostře ohraničené plicní infiltráty především v hilové a peribronchiální distribuci (13, 22) (obr. 4A,B). K diagnóze je opět nutné vyloučit jiná alveolární postižení, především edém (kardiální či nekardiální), infekční etiologii, DAH.

Plicní cytolytické tromby (pulmonary cytolytic thrombi – PCT)

Jde o vzácnou komplikaci, název je odvozen od histologického nálezu vyšetřených biptických vzorků (nekrotické, bazofilní trombemboly s amorfním materiálem, bez nálezu histiocyty nebo infekčních agens). PCT se vyskytuje prakticky jen u pacientů po allogenní transplantaci, přitom někteří mohou mít akutní GVHD. Je možné, že tato jednotka reprezentuje manifestaci akutní GVHD v plicích (23). Typickými klinickými symptomy jsou teplota a kašel. Výskyt PCT je obvyklý za 6–11 týdnů po HSCT. Na HRCT se objevují periferní plicní noduly obvykle velikosti několika milimetrů, vzácně i několik centimetrů (23). V diferenciální diagnostice plicních nodulů je nutné vyloučit příčiny infekční, především aspergilovou infekci a další vzácnější mykózy, septické emboly nebo typické vaskulární trombemboly. Dále diferenciální diagnóza zahrnuje primární tumory a metastázy, přičemž vícečetné postižení plic pravděpodobněji svědčí pro metastatický rozsev nejčastěji z tumorů solidních orgánů (24). Uzly se dále může projevit potransplantační lymfoproliferativní onemocnění, které je však velmi často spojeno s adenopatií a multiorgánovým postižením.

Bronchiolitis obliterans (BO)

Bronchiolitis obliterans je pozdní komplikací, obvykle se vyskytuje 6–12 měsíců po HSCT. Mortalita je uváděna kolem 40 %; jde tedy o závažnou komplikaci. BO se mnohem častěji vyskytuje u pacientů po allogenní transplantaci, pravděpodobně je výsledkem chronického GVHD (25). Typicky bývá také postižení kůže, jater, gastrointestinálního traktu a chronická sinusitida. Klinicky se u pacienta vyvíjí ireverzibilní obstrukční změny se zhoršujícím se neproduktivním kašlem, sípoty a dyspnoí. Při funkčním vyšetření plic se prokáže obstrukční porucha ventilace.

Skiagram hrudníku může být normální nebo vykazuje minimální změny, mohou být známky hyperinflace, opakované pneumotoraxy nebo tranzientní fokální či difúzní opacity.

HRCT: Typické je redukování plicní vaskulární větvení, bronchiektázie, peribronchiální ztlustění a okrsy air trapping, které dávají plicím vzhled mozaikové perfuze (obr. 5A,B). V časných stádiích lze vidět špatně ohraničené peribronchiolární, centrilobulární opacity (10).

Cryptogenic organizing pneumonia (COP); starší termín bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)

Jde o častou pozdní komplikaci, u většiny případů je přesná etiologie neznámá. Klinicky se projevuje neproduktivním kašlem, subfebriliemi a dyspnoí. Histologicky je BOOP charakterizovaná plaky granulační tkáně v lumen distálních dýchacích cest (především terminální bronchioly, alveoly a alveolární dukty). Tyto jsou provázeny přítomností mononukleárních buněk a makrofágů, které v různé míře infiltrují intersticiu (26). Na skiagramu hrudníku se objevují skvrnitě konsolidace ve více lalocích.



▲ Obr. 6A



▲ Obr. 6B

Obr. 6A,B. **Cryptogenic organizing pneumonia.** HRCT ukazuje bronchiectázie a skvrnitě kondenzace v peribronchiální a subpleurální distribuci. Fig. 6A,B. **Cryptogenic organizing pneumonia (COP).** HRCT shows bronchiectasis and patchy areas of increased attenuation in the subpleural and peribronchial distribution bilaterally.

HRCT: Nejčastěji se zobrazují skvrnitě nesegmentální konsolidace s centrální peribronchiální nebo subpleurální distribucí (obr. 6A,B). Konsolidace mohou migrovat a mohou mít spikulární okraje. Nález může být kombinován s okrsky ground glass, velikosti od 3 cm téměř po kompletní lobární distribuci. Jsou-li přítomny nodulace, jsou pak většinou centrilobulárně, noduly jsou velikosti 1–10 mm, často dobře ohraničené s nepravidelnými konturami (27). Dalším nálezem může být ztlustění pleury, pleurální efuze a parenchymové lišty (28). Byly však popsány i méně obvyklé nálezy jako migrující opacity podobné těm u hypersenzitivní pneumonitidy, fokální solitární ložiska, která mohou napodobovat bronchiální karcinom nebo uzly s kavitacemi (29).

V diferenciální diagnóze je nutné odlišit klasickou bronchiolitidu obliterans, na rozdíl od ní u COP není při funkčním vyšetření plic přítomna obstrukční porucha ventilace, ale postižení je čistě restriktivní. V případě expanzivních konsolidací, které navíc vykazují spikulární okraje, pleurální lištu nebo regionální pleurální ztlustění, může být obtížné odlišit bronchiální karcinom. Vícečetné skvrnitě opacity zase mohou být spojeny s bronchiolalveolárním karcinomem, lymfomem, vaskulitidou nebo pulmonální hemoragií. Vícečetné drobné

uzly u COP je nutné odlišit od sarkoidózy nebo akutní infekční bronchiolitidy.

Syndrom pozdní plicní toxicity (delayed pulmonary toxicity syndrom – DPTS)

Syndrom pozdní plicní toxicity zahrnuje polékové a poradiační změny, které progredují do plicní fibrózy různého rozsahu. Incidence je až 70 %, výskyt závisí na dávce a typu léků podaných v přípravě před HSCT (30).

HRCT ukazuje změny od jemných fibrózních proužků, peribronchiálních ztlustění s trakčními bronchiectáziemi až po plicní destrukci s tvorbou cyst obklopených ztlustělými fibrózními stěnami (voštinovitá plíce). Nejlépe je voštinovitá plíce vidět na periférii postiženého okrsku plíce. Plicní fibróza je terminálním stadiem i dalších plicních procesů.

Od uvedených neinfekčních plicních komplikací je třeba diferenciálně diagnosticky odlišit infekční komplikace a další stavy, které mohou mít podobný nález (tab. 2).

ZÁVĚR

Plicní komplikace jsou významnou příčinou mortality a morbidity pacientů po transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Jejich včasná diagnóza umožňuje cílenou terapii a zvyšuje šanci pacienta na přežití. Většinou mají nespecifický radiografický nález. HRCT výrazně přispívá k odhalení plicních patologií, ale i zde je problémem nízká specifita nálezů. Obraz je vždy nutné hodnotit ve vztahu k časové periodě po transplantaci a spolu s klinickým nálezem, což může zúžit diferenciální diagnostiku komplikací. Z uvedeného vyplývá zásadní význam multidisciplinárního přístupu k plicním komplikacím u transplantovaných pacientů, který zahrnuje spolupráci hematologa, radiologa a pneumologa.

Tab. 2. **Některé další neinfekční příčiny plicních komplikací po HSCT**
Table 2. **Some other non-infectious causes of pulmonary complications after HSCT**

- Postižení tumorózním onemocněním včetně metastáz* (solidní tumory, hematologické malignity)
- Potransplantační lymfoproliferativní onemocnění*
- Plicní alveolární proteinóza
- Embolie:
 - typické: důsledek hyperkoagulačního stavu
 - infekční: následek sepsy
 - tukové embolie (např. po převodu štěpu)

*Potransplantační malignity jsou u pacientů po HSCT 7× častější než u běžné populace (7).

LITERATURA

1. Jochelson M, Tarbell NJ, Freedman AS, et al. Acute and chronic pulmonary complications following autologous bone marrow transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6: 329–331.
2. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh Z. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1558–1562.
3. Chan CK, Hayland RH, Hutcheon MA. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1990; 11: 323–332.
4. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004; 25: 189–201.
5. Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. Part 2. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 213–223.
6. Jules Elysee K, Stover DE, Yahalom J, White DA, Gulati SC. Pulmonary complications in lymphoma patients treated with high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 485–491.
7. Worthly SA, Flint JD, Muller NL. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: high-resolution CT and and pathologic findings. *Radiographics* 1997; 17: 1359–1371.
8. Franquet T, Muller NL, Lee KS, Gimenes A, Flint JD. High-resolution CT and pathologic findings of noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 629–637.
9. Primack SL, Muller NL. High-resolution computed tomography in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am* 1994; 32(4): 731–744.
10. Padley SP, Adler BD, Hansell DM, Muller NL. Bronchiolitis obliterans: high resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. *Clin Radiol* 1993; 47: 236–240.
11. Leung AN, Gosselin MV, Napper CH, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: clinical and radiographic findings. *Radiology* 1999; 210: 699–710.
12. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002; 78: 257–262.
13. Evans A, Steward CG, Lyburn ID, Grier DJ. Imaging in Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Radiol* 2003; 58: 201–214.
14. White P. Evaluation of pulmonary infiltrates in critically ill patients with cancer and marrow transplantation. *Crit Care Clin* 2001; 17: 647–670.
15. Raptis A, Mavroudis D, Suffredini AE, 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.
16. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Peters SG. Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1364–1368.
17. Robbins RA, Witte RJ, Gurney JW, et al. Diffuse pulmonary alveolar hemorrhage after bone marrow transplantation: radiographic findings in 39 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 461–467.
18. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, et al. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997; 111: 1061–1076.
19. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, et al. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1601–1606.
20. Cetkovský P, Kouba M, et al. Diferenciální diagnostika plicních infiltrátů a pokroky v léčbě mykotických infekcí u imunokompromitovaných pacientů. Praha: Triton 2009; 52–73.
21. Crawford SW, Hackman RC. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1393–1400.
22. Wah TM, Moss HA, Robertson RJ, Barnard DL. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Br J Radiol* 2003; 76: 373–379.
23. Gulbahce HE, Pambuccian SE, Jessurun J, et al. Pulmonary Nodular Lesions in Bone Marrow Transplant Recipients. Impact of Histologic Diagnosis on Patient, Management and Prognosis. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 205–210.
24. Sortini A, Carcoforo P, Ascanelli S, Sortini D, Pozza E. Significance of a single pulmonary nodule in patients with previous history of malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 1101–1105.
25. Ooi GC, Peh WC, Op M. High-resolution computed tomography of bronchiolitis obliterans syndrome after bone marrow transplantation. *Respiration* 1998; 65: 187–191.
26. Hansell DM. What are bronchiolitis obliterans organising pneumonia (BOOP) and cryptogenic organising pneumonia (COP). *Clin Radiol* 1992; 45: 369–370.
27. Muller NL, Staples CA, Miller RR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? CT features in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 983–987.
28. Graham NJ, Muller NL, Miller RR, Shepherd JD. Intrathoracic complications following allogeneic bone marrow transplantation: CT findings. *Radiology* 1991; 181: 153–156.
29. Murphy J, Schnyder P, Herold C, Flower C. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia simulating bronchial carcinoma. *Eur Radiol* 1998; 8: 1165–1169.
30. Myers JL, Limper AH, Swensen SJ. Drug-induced lung disease: a pragmatic classification incorporating HRCT appearances. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(4): 445–54.