

DİFFÜZ ALVEOLER HEMORAJİ SENDROMLARI

DR. MEHTAP PEHLIVANLAR KÜÇÜK

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

YOĞUN BAKIM BİLİM DALI

AMAÇ

- Olgular eşliğinde sık görülen diffüz alveoler hemoraji (DAH) sendromlarını ve literatürü gözden geçirmek

SUNU AKIŐI

OLGU-1

- Semptomlar*
- Laboratuvar*
- Histopatoloji*
- Tanı*
- En sık DAH Sendromları*

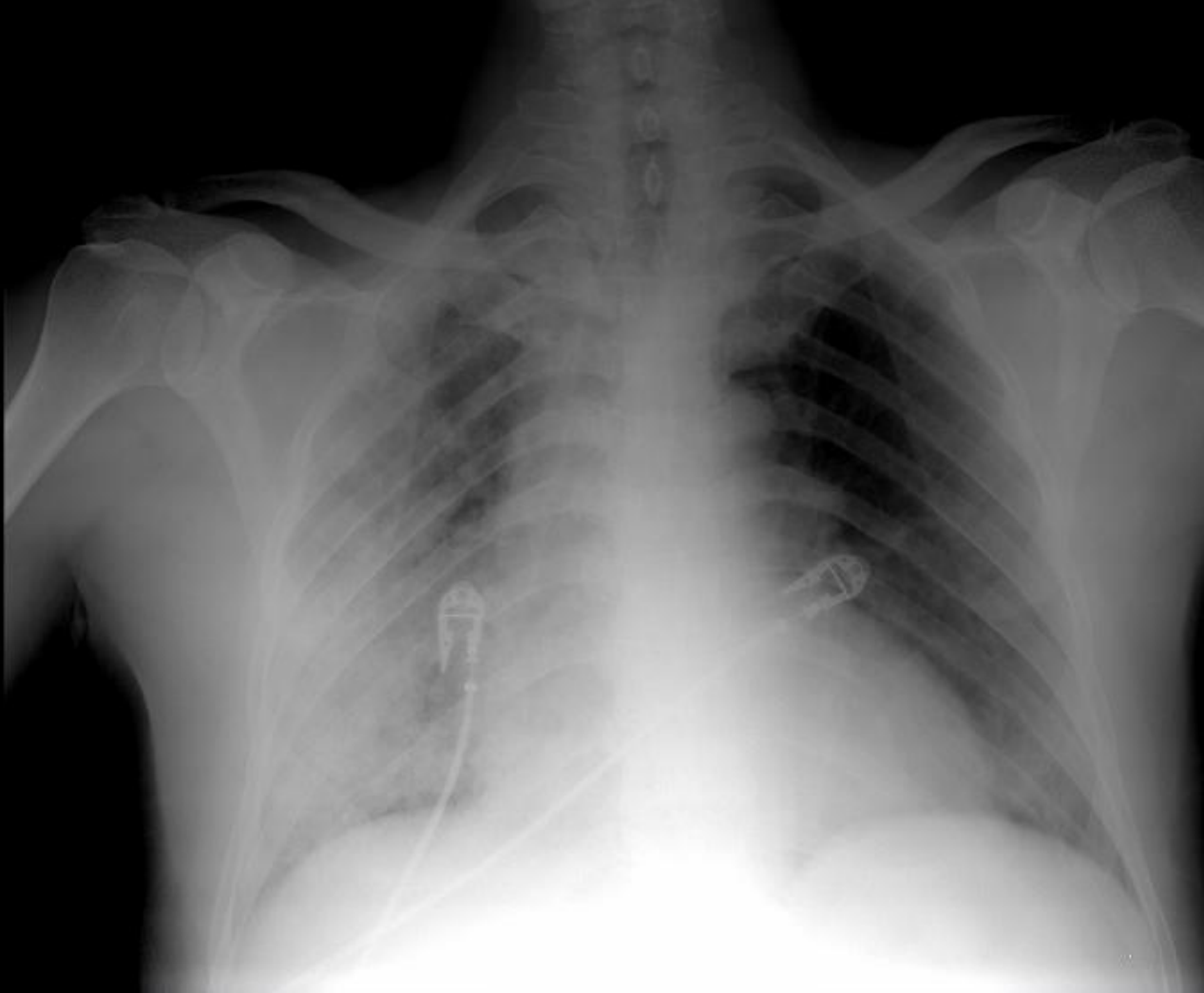
OLGU-2

- Tedavi*

İKİ AYRI OLGU 1



2 **İKİ AYRI KLİNİK**



DİFFÜZ ALVEOLER HEMORAJİ SENDROMLARI

- **Alveolokapiller bazal membran harabiyeti**
- **Arteriyol, venül veya alveolar septal kapillerin yaralanması veya iltihaplanması**
- **Bir çok immun ve immun olmayan hastalığa bağlı olabilir**

DİFFÜZ ALVEOLER HEMORAJİ SENDROMLARI

- **İmmun nedenlere bağlı sıklık;** Tüm olguların %35'i
- **Mortalite:** %25-50
- **Etiyoloji:** 100 den çok neden tanımlanmıştır
- **MV ihtiyacı:** %40-50
- **Yaş aralığı:** Genelde < 40 yaş

*Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C. Bench-tobedside review: pulmonary-renal syndromes-- an update for the intensivist. Crit Care 2007;11(3):213.

*8. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. Chest 1996;110(5):1305- 16.

*Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 2004;25(3):583-92

OLGU-1 48Y / E

- **Şikayet :** Gözlerde şişlik
Ateş
Öksürük
Nefes darlığı
Kan Tükürme

%30 Hastada hemoptizi ø



Symptoms and signs — The onset of DAH is most often abrupt or of short duration (less than seven days). Cough, hemoptysis, fever, and dyspnea are common initial symptoms, although hemoptysis may be absent at presentation in one-third of patients. Some patients, however, present with acute severe respiratory distress requiring immediate ventilatory support with mechanical ventilation.

OLGU -1

Cutaneous small vessel vasculitis



Numerous petechiae are present on the lower leg.

Leukocytoclastic vasculitis



Leukocytoclastic vasculitis appearing as raised purpura. This lesion can occur with any vasculitic syndrome and in the collagen vascular diseases.

- **Özgeçmiş:** Psikotik bozukluk (12 yıl)
HT
- **Fizik muayene:** **SS:** Bilateral inspiratuar ral
Ateş: 39 C
- **Kull. İlaçlar:** Lorazepam, Risperidon, Nifedipin

Fizik muayene nonspesifik

- ✓ Üveit
- ✓ Nazal-oral ülserler
- ✓ Düşük ayak
- ✓ Artrit
- ✓ Peteşi
- ✓ Palpabl purpura

The physical examination in the patient with DAH is generally nonspecific; however, the presence of uveitis, nasal or oral ulcers, petechiae or palpable purpura ([picture 4](#) and [picture 5](#)), foot drop, or arthritis may suggest an underlying systemic disorder responsible for DAH (such as a vasculitis or rheumatic disease).

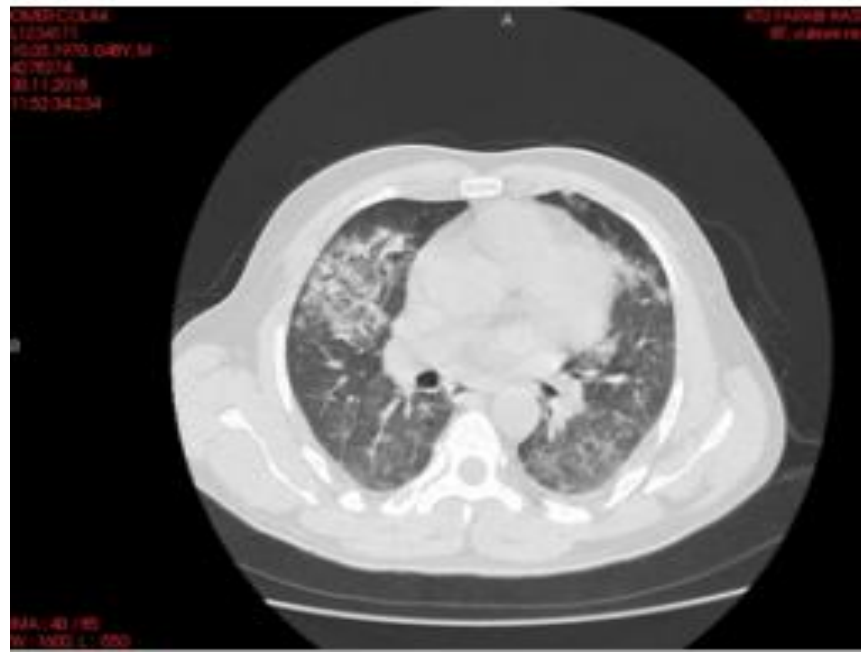
OLGU -1

Laboratuvar;

- T.protein: **4,6 g/dL**
- Alb:**1.8 g/dL**
- Kreatin: **3.09mg/dL / 3.4 mg/dL**
- Na:134 mE/L
- LDH:529U/L
- CRP:7,6 mg/dL
- Hb;**10.6 g/dL- 8,6g/dL**
- Eoz: %0, IGE: N
- Spot İdrar Protein: **>600 mg/dL**
- 24 sa idrar Protein: **596 mg/dL**
- Ph:7.48
- pCo2:30
- pO2:**57.9**
- So2:**88.5**
- BE:-0.9
- Sedim:**102**

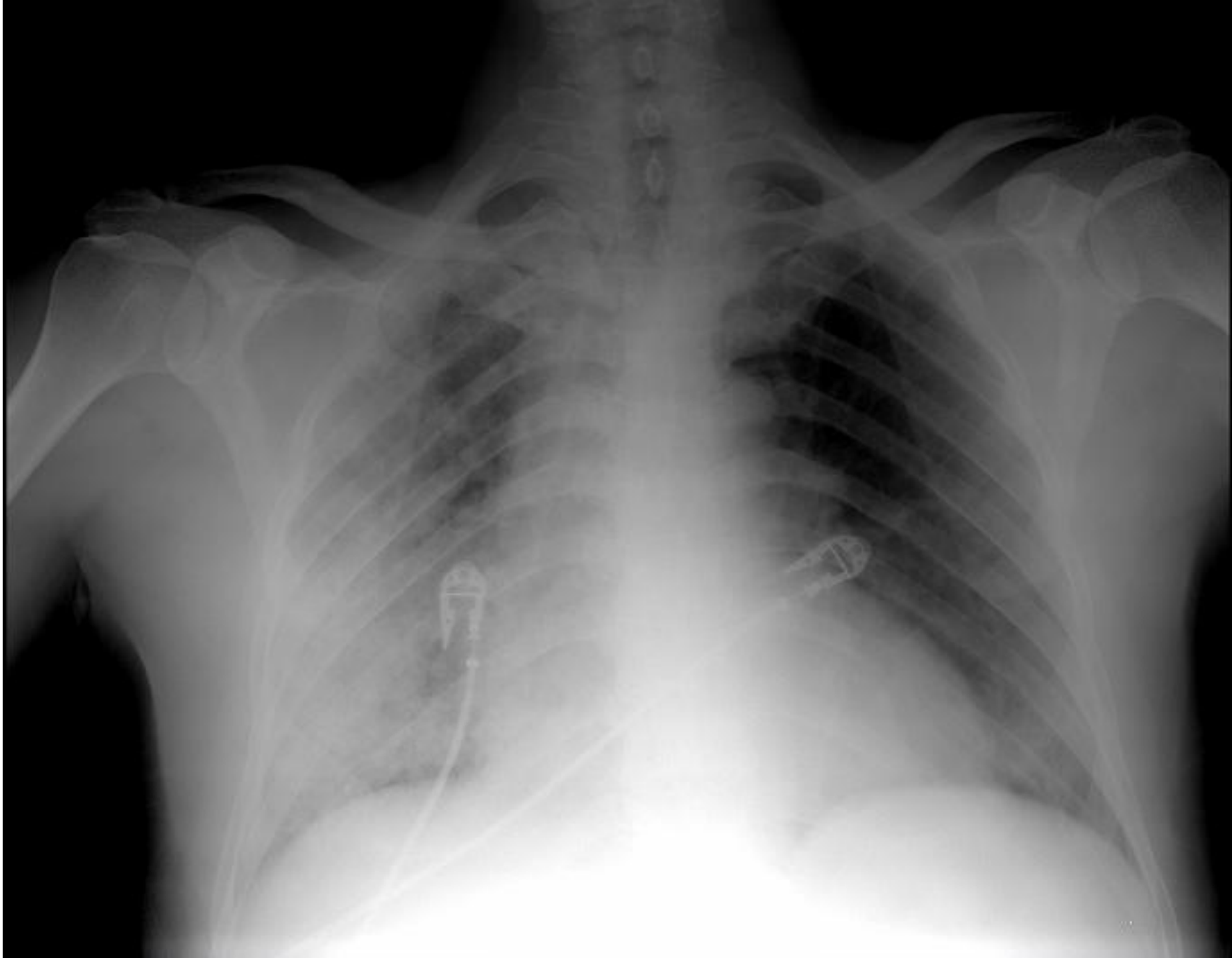
OLGU -1

- Radyoloji; Servis Takibi



OLGU -1

- Radyoloji;Yoğun Bakım 1. Gün



OLGU-1

- **Tanı:** Hastaya *lupus nefriti* öntanısı ile böbrek
- **Sonuç;** **Membranoproliferatif paternde C3 b**
Lupus Nefriti ?? - Overlap?
- **Tedavi:** 1000 mg/gün 3 gün süre ile pulse steroid



Farklılaşmamış Bağ Doku Hastalığı (OVERLAP)

«SLE veya bir diğer otoimmün hastalığın tanı kriterlerini tamamlamayan, ancak FM'de inflamasyon bulguları ve pozitif seroloji saptanan hastalar»

TANI

Immune diffuse alveolar hemorrhage: Clinical presentation and outcome

Silvia Quadrelli, Diana Dubinsky, Marco Solis*, Demelza Yucra, Marcos Hernández, Hugo Karlen, Alejandro Brigante

Sanatorio Güemes University Hospital, Buenos Aires, Argentina

- DAH altında yatan **nedene ilişkin ipuçları değerlendirilmeli !!**
- Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene,
- Seçilmiş serolojik ve radyografik çalışmalar
- Bronkoalveolar lavaj
- Etkilenen dokuların biyopsisi

5. Conclusions

In conclusion, DAH may present without hemoptysis and even when a unilateral pulmonary infiltrate and requires an aggressive diagnostic approach with early bronchoscopy to confirm the diagnosis and exclude infection. In-hospital mortality is still high and mortality is adversely affected by the need for dialysis, mechanical ventilation or the presence of low oxygen saturation at admission.

TANIDA İPUÇLARI

➤ DAH Olgularının %10'u ilaç ilişkili*

✓ Abciximab

✓ Amiodarone

✓ Carbimazole

✓ Crack cocaine – kesme maddesi, **LEVAMISOL**

✓ Leflunomide

✓ Nitrofurantoin

✓ Penicillamine

✓ Propylthiouracil

✓ Sirolimus

✓ TNF-alpha antagonist

TANIDA İPUÇLARI

➤ Hematopoetik hücre transplantasyonu*

- DAH %1'den daha az görülür
- Allogeneik sonrasında otolog olanlardan daha az
- Kalıtsal bir metabolik depo hastalığı için allojenik HCT uygulanan hastalarda %19
- Başlangıç ilk 30 gün içinde veya daha sonra

DAH following HCT is of unclear pathogenesis, but may be a consequence of factors such as infection, acute GVHD, or diffuse alveolar damage [61]. Mortality is high (>80 percent) whether DAH is associated with infection or not [58]. *

*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; 12:1036.

TANIDA İPUÇLARI

➤ Kemoterapötik ajan ilişkili alveoler hemorajiler

- Gemcitabine, oxaliplatin, etoposide

➤ Antineoplastik tedavi ile ilişkili pulmoner toksisite: Moleküler hedefli ajanlar

- Gefitinib, Bevacizumab

Given the aforementioned data, bevacizumab is contraindicated in patients with squamous cell lung carcinoma and in any patient with hemoptysis (>2.5 mL of blood) within three months. Additionally, some trials have also excluded patients with NSCLC from receiving bevacizumab if their tumors invade or abut major blood vessels, but this is not widely practiced [58]. (See "Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer", section on 'Bevacizumab'.)

TANIDA İPUÇLARI

➤ Sigara Kullanımı

- Antiglomerüler bazal membran antikoru (Anti-GBM) olan hastalarda DAH için bir risk faktörü



Diğer **hızlı progresif glomerülonefrit** formlarına benzer

Proteinüri

Akut böbrek yetmezliği

Dismorfik kırmızı hücreler, beyaz hücreler ile karakterize edilen nefritik bir sediment

Alveoler kanama yaklaşık % 40 ila 60'ında

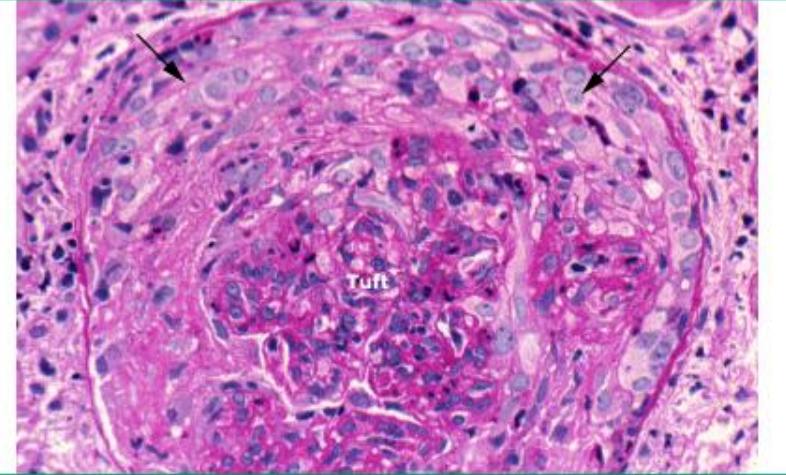
TANIDA İPUÇLARI

- Antiglomerüler bazal membran (Anti-GBM) – Goodpastures Disease



- ✓ Renal Biyopsi
- ✓ Elisa ile Anti-GBM antibody çalışılması
- ✓ Antineutrophil cytoplasmic antibodies (%10 ila 50'sinde tanı anında neredeyse her zaman MPO-ANCA)

Light micrograph showing crescentic glomerulonephritis



High-power light micrograph in crescentic glomerulonephritis. The hypercellular circumferential crescent (arrows) is compressing the glomerular tuft in the center of the glomerulus and closing the capillary lumens.

TANIDA İPUÇLARI

SLE İÇİN TANI KRİTERLERİ*

- 4 kriter (en az 1 klinik, 1 immünolojik kriter)
- Bx ile kanıtlanmış Lupus Nefriti + ANA veya anti- dsDNA pozitifliği

➤ Sistemik lupus eritematozus veya antifosfolipid antikor sendromu



- Sistemik vaskülit, romatizmal hastalık veya tromboflebit

➤ Mitral kapak hastalığı

- Aralıklı göğüs ağrısı, çarpıntı ve periferik ödem

1. ANA +
2. Anti-dsDNA + (ELISA 2X lab referansı)
3. Antifosfolipid antikorlar
 - a. LAK+
 - b. Yalancı + RPR
 - c. Antikardiyolipin + (orta-yüksek düzey/ IgA, IgM, IgG)
 - d. Anti β 2GP-1 (IgA, IgG, IgM)
4. Düşük kompleman
 - a. C3, C4, CH 50
5. Direkt Coombs (hemolitik anemi olmadan)

TANIIDA; SISTEMIK TUTULUM YOK

- ✓ **Anti - GBM antikor hastalığı (Goodpasture hastalığı) - Akciğerle sınırlı**
- ✓ **İzole pulmoner kapillerit -- p-ANCA ile (genellikle miyeloperoksidaz'a karşı)**
- ✓ **İzole pulmoner kapillerit -- Otoantikor olmaksızın**
- ✓ **İdiyopatik pulmoner hemosideroz**

TANIDA

✓ Bronkoalveoler Lavaj

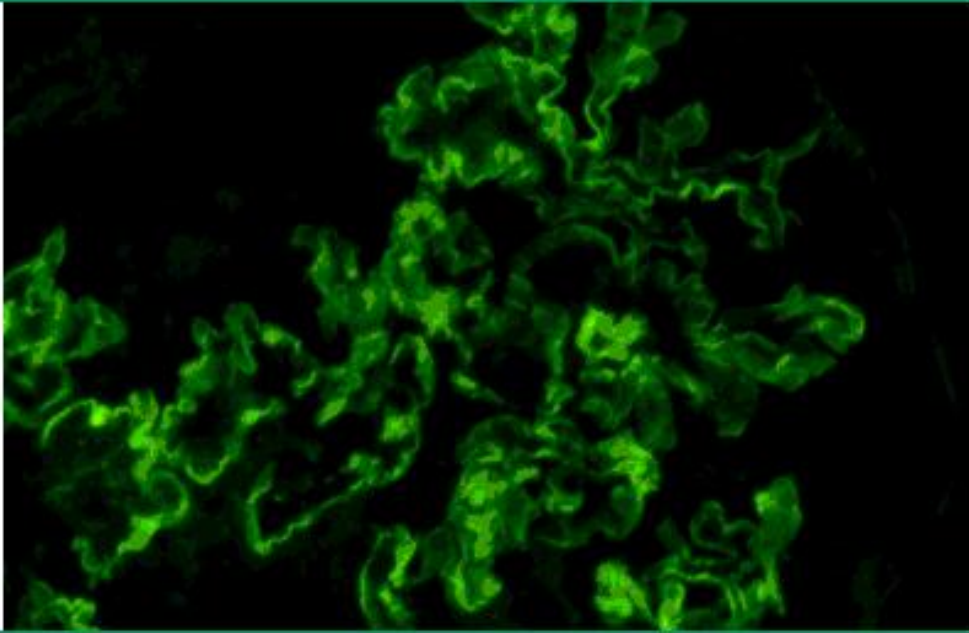
- **Tanıda anahtar adım !**
- Kültür, immünolojik testler, BAL sıvısının sitolojik analizi, sorumlu enfeksiyöz ajanın tanımlanmasında yardımcı

✓ Biyopsi

- **Akciğer, böbrek veya cilt** biyopsisine ihtiyaç duyulur
- Biyopsi bölgesi **en az invaziv**; deri döküntüsü veya purpura varsa
- **Akciğer histopatolojisi böbreklerden daha spesifiktir**

TANIIDA; BIYOPSI

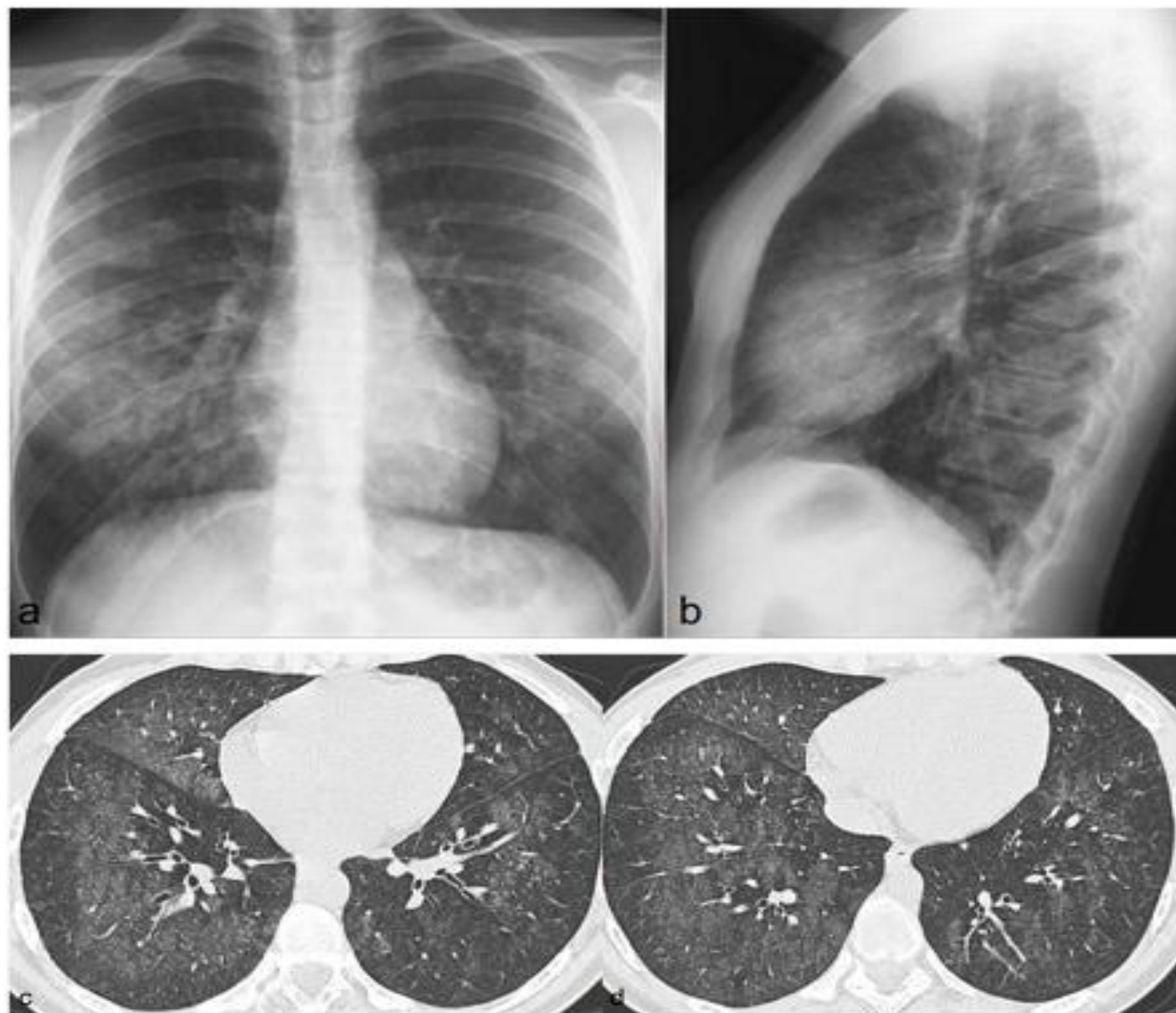
Immunofluorescence microscopy showing linear IgG



Immunofluorescence microscopy showing characteristic linear deposition of IgG in anti-GBM antibody disease.

- **Anti-GBM antikoru (Goodpasture's) hastalığı**
 - Pulmoner kapiller bazal membranlar boyunca **lineer IgG** birikimi,
 - İzole akciğerler tutulumu % 5 -10
- **Romatizmal hastalıklar; sistemik lupus eritematozus***
 - Pulmoner kapiller bazal membranlar boyunca belirgin **granüler immün kompleks birikimi**

Figure 12. A 22-year-old female with haemoptysis. Chest radiographs show bilateral alveolar opacities with relative sparing of the apical regions (a, b). Axial CT images show diffuse areas of ground-glass opacities involving both lungs (c, d). Histological diagnosis of Goodpasture's syndrome obtained from renal biopsy which shows a rapidly progressive glomerulonephritis (e) and the presence of glomerular crescent (arrows in f) caused by proliferation of parietal epithelial cell.



SLE, DAH sıklık %0,6-%5,4



FIGURE 1: Chest radiograph upon the start of high-dose corticosteroid therapy. Infiltrative shadows are clearly observed in both lung fields.

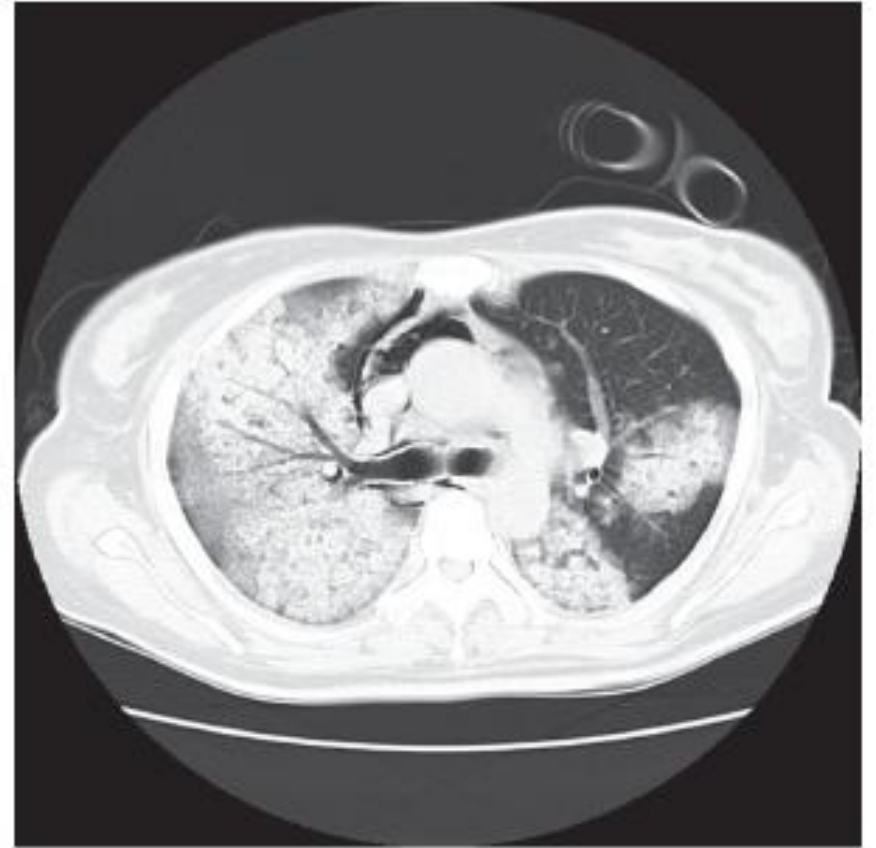


FIGURE 2: CT scan upon the start of high-dose corticosteroid therapy. The scan shows bilateral pulmonary infiltrates along the peripheral bronchovascular bundles and ground-glass opacities with a panlobular distribution.

TANIIDA; BIYOPSI

➤ Granulomatosis with polyangiitis [Weber-Christian disease] is characterized by microscopic polyangiitis, ya da isolated pulmonary capillaritis

- Kapiller duvarın **nötrofilik infiltrasyonu** genelde büyük damarlar tutulmaz

(a) ACR/EULAR Provisional 2017 Classification Criteria for Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) showing adaptations of items for this pediatric study

This criteria set is for use when a diagnosis of small or medium vessel vasculitis has been made, in order to classify the patient as having GPA

*(shows pediatric item modification)

| | | | |
|----------|---|--|-----|
| Clinical | 1 | Bloody nasal discharge, ulcers, crusting or sino-nasal congestion* <i>*(Chronic sinusitis substituted for sino-nasal congestion in ARChiVe)</i> | 3 |
| | 2 | Nasal polyps <i>*(Not collected in ARChiVe)</i> | - 4 |
| | 3 | Hearing loss or reduction | 1 |
| | 4 | Cartilagenous involvement* <i>*(includes only nasal septal perforation & saddle nose deformity in ARChiVe)</i> | 2 |
| | 5 | Red or painful eyes | 1 |
| Tests | 6 | cANCA or PR3- antibody positive | 5 |
| | 7 | Eosinophil count ≥ 1 ($\times 10^9/L$) | - 3 |
| | 8 | Nodules, mass or cavitation on chest imaging | 2 |
| | 9 | Granuloma on biopsy | 3 |

Add scores in right column for all 9 items; a score of ≥ 5 is needed for classification of GPA

High magnification photomicrograph of a hematoxylin and eosin-stained section of the alveolar septa caused by edema and necrosis. There is a striking infiltration of neutrophils in the alveolar septa (arrows), with many of those cells undergoing fragmentation and appearing pyknotic. The alveolar spaces are packed with red blood cells (diffuse alveolar hemorrhage) as well as some neutrophils.

Figure 2. A 42-year-old female with biopsy-proved granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Axial high-resolution CT images show multiple bilateral pulmonary nodules surrounded by a rim of ground-glass opacity (halo sign).



Figure 3. Parenchymal nodules in a patient with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Note the presence of the patent's bronchi inside the nodules (arrows).

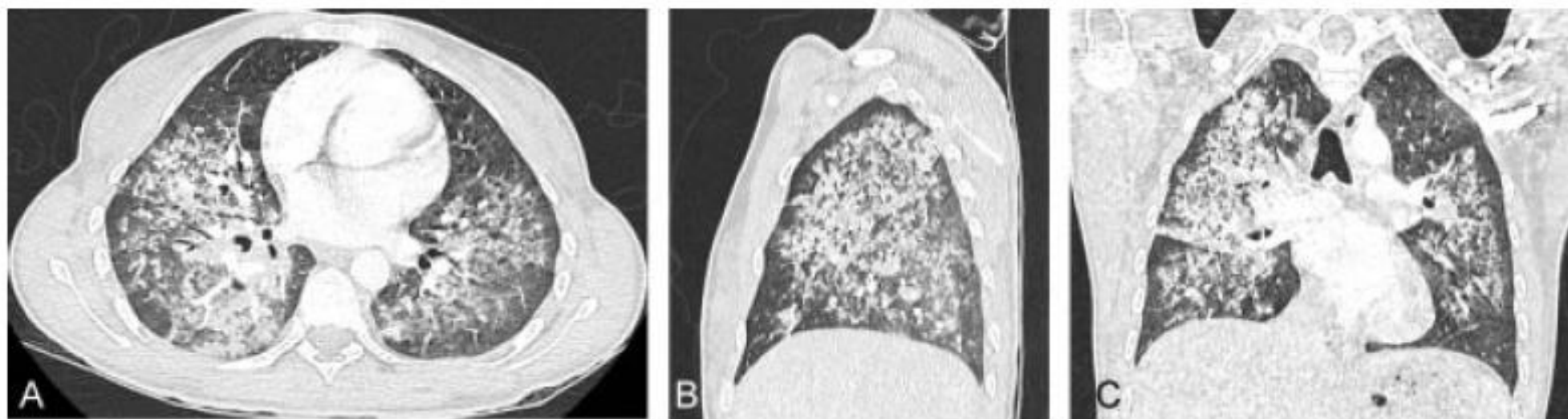


Fig. 3 Chest HRCT (parenchymal windows) in a patient with granulomatosis with polyangiitis, demonstrating bilateral symmetrical pseudonodular lung consolidation suggestive of diffuse alveolar hemorrhage. (A) Axial view; (B) sagittal view; and (C) coronal view. Peripheral

TA

| Systemic vasculitides | | Drugs |
|----------------------------------|--|-------------|
| Behçet's syndrome | | Carbimazole |
| Cryoglobulinemia | Bland hemorrhage | (me) |
| Granulomatosis with polyangiitis | Connective tissue disease | |
| Henoch-Schönlein purpura | <u>Anti-GBM (Goodpasture) disease*</u> | |
| IgA nephropathy | <u>Systemic lupus erythematosus*</u> | |
| <u>Microscopic polyangiitis</u> | Drugs | antagonists |
| Pauci-immune glomerulonephriti | <u>Anticoagulant therapy</u> | |

• PULMONE

✓ İnfeksiyonlar

ARDS (bakteriyel, viral)

Romatolojik Hastalıklar

SLE

✓ İlaçlar

Amiodaron

Kokain

PTU

✓ Akut İnterstisyel Pnömoni

✓ ARDS (herhangi bir nedene bağlı)

✓ Organize Pnömoni

✓ Pulmoner İnfarkt

✓ Radyoterapi

✓ Anjiyosarkom

✓ Koryokarsinom

✓ Pulmoner Ven stenozu

✓ Pulmoner venookluziv hastalık

✓ LAM

• İLİMLİ HEM

• DİFFÜZ AL

OLGU-2 62Y/E

- **Şikayet :** Gece terlemesi
Ateş
Kilo kaybı (2 ayda 12 kg)
Halsizlik
Kaslarda güçsüzlük
- **Özgeçmiş:** HT, Sigara
- **Kull ilaç:** Amlodipin
- **FM:** Özellik yok



OLGU-2 / TETKİKLER

Laboratuvar:

- Kreatin: 0,9/ 1,76 / 2.07/ **5.3 mg/dL**
- T. protein: 5.9 / Alb:2.6 g/dL
- CRP: 11.5 mg/dL
- Na: 132 mEq/L
- Hb: **8.2 g/dL--- 6,7 g/dL**
- C3 (N), C4 (N)
- Eoz:%2.8, Ig E (N)
- RF: **40 (+)**
- Anti CCP (-), Anti ds-DNA (-)
- **p-ANCA (anti MPO) (+), ANA (+)**
- ENA Profili (-)

OLGU-2 / TETKİKLER

- **Beyin MR: N, Sinüs BT: N**
- **EMG:N**
- **Göz Dibi: N**
- **Endoskopi/ Kolonoskopi: N**
- **Toraks BT: N, Batın BT: Mesane trabekülasyon artışı,**
- **Balgam ARB (-), Brucella (-)**
- **EKO: EF:%65, PAB:25,**
Kapaklar doğal
- **Kemik iliği: Normosellüler**
- **Batın BT: Doğal**
- **Boyun MR anjiyo: Sağ internal**
karotid arter %50 darlık

OLGU-2 / YOĞUN BAKIM



OLGU-2 / YOĞUN BAKIM



- **Mikroskopik Polianjitis:** Nekrotizan vaskülit, **immun depozit yok** , küçük damar tutulumu (kapiller, venül, arteriol), Nekrotizan glomerulonefrit çok sık, Pulmoner kapiller sık tutulur, **Granümatöz inflamasyon yok. DAH %10-47**
- **Granulomatöz Polianjitis (GPA/Wegener's):** Nekrotizan granulomatöz inflamasyon, üst ve alt respiratuar tract, küçük-orta boy damar nekrotizan vaskülit, **Nekrotizan glomerulonefrit sık. DAH %7-13**
- **Eozinofilik Granulomatozis with Polianjitis:** Respiratuar tractı sık tutan, nekrotizan granulomatöz inflamasyon, orta-küçük damarların nekrotizan vaskülit, **astım ve eozinofil ilişkili, glomerulonefrit varsa ANCA pozitifliği sık. DAH %5**

- **Tedavi: Nonspesifik Atibiyoterapi**

5 gün Prednol 1000 mg/gün, Siklofosfamid 500 mg/gün

Plazmaferez 3 seans

Diyaliz

TEDAVİ

- Nedene yönelik tedavi (enfeksiyon, ilaç vs.)
- Sistemik glukokortikoidlerin veya immünosüpresif tedavi başlanmadan önce ***enfeksiyonu dışlanmalıdır***
- DAH için hızlı tedavi zorunlu olduğundan, mikrobiyal çalışmaların sonuçlarını beklerken ***ampirik antimikrobiyal tedavi*** sıklıkla başlanır

TEDAVİ

Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Management of Diffuse Alveolar Hemorrhage

DARRYL ABRAMS,* CARA L. AGERSTRAND,* MAUER BISCOTTI,† KRISTIN M. BURKART,* MATTHEW BACCHETTA,† AND DANIEL BRODIE*

✓ Destek tedavi:

- İnvaziv, noninvaziv MV ihtiyacı
- **ECMO:** Vaka bazlı DAH olgularında refrakter hipoksemik solunum yetmezliği olan hastaları desteklemek için kullanılmış*
- Ancak ECMO kullanımı, antikoagülasyon gerekliliği ve alveoler kanamayı kötüleştirme riski nedeniyle [tartışmalıdır](#)



TEDAVİ

✓ Glukokortikoidler

- Sistemik vaskülit, anti-glomerüler bazal membran [GBM] sendromu veya romatizmal hastalık ilişkili DAH'lı olgularda, derhal sistemik glukokortikoid tedavisini başlanmalıdır
- İntravenöz pulse metilprednizolon günlük bölünmüş dozlarda 500 ila 2000 mg 5 güne kadar uygulanır ardından kademeli olarak oral preparatlara geçilir

TEDAVİ

✓ Immunsupresifler

For patients treated with [cyclophosphamide](#), it is our practice to give one intravenous dose of cyclophosphamide (0.75 g/m² if renal function is relatively normal). We subsequently pay close attention to the nadir of the peripheral white blood cell count and initiate oral therapy in approximately two weeks if neutropenia does not occur. (See "[General principles of the use of cyclophosphamide in rheumatic diseases](#)" and

For treatment with [rituximab](#), we use the dose that was used in the RAVE trial, specifically 375 mg/m² per week for four weeks. (See "[Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Initial immunosuppressive therapy](#)", section on 'Rituximab-based regimen'.)

✓ Plazma Değişimi

ULUSAL TERAPÖTİK AFEREZ REHBERİ

Overview of initial (induction) immunosuppressive therapy in patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA)

Does the patient have ANY features of organ-threatening or life-threatening disease?

Organ-threatening or life-threatening features include, but are not limited to, the following:

- Active glomerulonephritis
- Pulmonary hemorrhage
- Cerebral vasculitis
- Progressive peripheral or cranial neuropathy
- Orbital pseudotumor
- Gastrointestinal bleeding due to vasculitis
- Pericarditis
- Myocarditis

var

yok

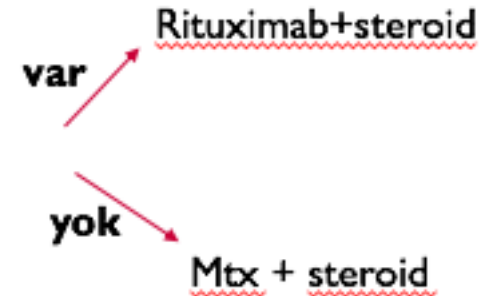
Glukokortikoide ek Siklofosfamid, Rituksimab kararı ver!

- Deneyim, hasta tercihi, toksisiteler!!
- Bazı klinisyenler, hem siklofosfamid (ilk iki ila üç ay boyunca) hem de rituksimab (siklofosfamidin kesilmesinden sonra) kullanmakta
- Bu indüksiyon stratejisi tartışmalı

Plazma Değişimi

- İleri böbrek fonksiyon bozukluğu (diyaliz ihtiyacı veya Cre > 4.0 mg / dL)
- Pozitif anti-GBM otoantikor
- Solunum zorluğu veya iv glukokortikoidlere hızlı yanıt vermeyen pulmoner hemoraji

Metotreksat kullanmaması için neden var mı?
(alkol, kr kc hast vs.)



Treatment of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease

- **Plazmaferez, glukokortikoid (metilprednizolon max 1 gr/20 dk-3 gün), siklofosfamid**
- Optimal süre bilinmiyor
- Remisyon sonrası **prednisone ve azotioprin 6-9 ay** kadar devam edilir
- Anti-GBM antibody titre takibi yapılmalı

Immunosuppressive therapy — Plasmapheresis must be accompanied by glucocorticoids and cyclophosphamide [4]. Most patients are given pulse methylprednisolone (15 to 30 mg/kg to a maximum of dose of 1000 mg intravenously over 20 minutes) daily for three doses followed by daily oral prednisone (1 mg/kg per day to a maximum of 60 to 80 mg/day), which can be tapered once remission is induced. However, some patients have been treated with oral glucocorticoids without an intravenous pulse [3]. The initial cyclophosphamide dose is 2 mg/kg per day orally. It has been suggested that the dose should not exceed 100 mg per day in patients over the age of 60 years to limit toxicity [13].



Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...
**ULUSAL AKCİĞER
SAĞLIĞI KONGRESİ**



UASK 2018
uask2018.com

14-18 Mart 2018 Kaya Palazzo Resort Hotel Belek/Antalya

UASK 2018 HATIRASI

