

## ARDS JAKO KOMPLIKACE LÉČBY AKUTNÍ LEUKEMIE A MDS U DĚTÍ

### ARDS AS A COMPLICATION OF ACUTE LEUKEMIA AND MDS TREATMENT IN CHILDREN

\*VÁVRA V., CRHOVÁ L., ŠRÁMKOVÁ L., SMÍŠEK P., SEDLÁČEK P., STARÝ J., \*\*DLASK K.,

\*2. DĚTSKÁ KLINIKA FN - MOTOL, PRAHA

\*\*ARK - FN - MOTOL

**Souhrn:** V posledních 8 letech bylo na našem pracovišti léčeno 283 dětí s akutní leukémií či myelodysplastickým syndromem. Akutní syndrom respirační tísně (ARDS) se vyvinul u 13 dětí (tj. 4,6%). Z nich 7 dětí bylo léčeno pro akutní myeloidní leukémií, 5 pro akutní lymfatickou leukémií a 1 pro myelodysplastický syndrom. ARDS se rozvinul následně po agresivní chemoterapii v souvislosti s febrilní neutropenií či prokázanou sepsí. Klinickými projevy ARDS byly: tachypnoe, dyspnoe, parciální respirační insuficience a intersticiální plicní změny na rtg - snímku hrudníku. Jedenáct pacientů vyžadovalo ventilační podporu. U 6 pacientů jsme se v počátcích ARDS snažili zvrátit další rozvoj respirační insuficience podáním bolusů steroidů. Zemřelo 5 dětí, všechny s diagnózou AML. ARDS se podařilo zvládnout u 8 dětí (6 ventilovaných a 2 neventilovaných). Se stoupající agresivitou chemoterapie narůstá počet dětských pacientů postižených ARDS.

**Klíčová slova:** ARDS - febrilní neutropenie - AML - aplazie po 1. bloku léčby

**Summary:** In last 8 years 283 children with acute leukemia or MDS were treated in our department. ARDS developed in 13 cases of children treated for hematologic malignity, it represents 4,6% of all children. There were 7 children treated for AML, 5 for ALL, 1 for MDS. Clinical symptoms of ARDS were: tachypnea, dyspnea, partial respiratory insufficiency and interstitial lung changes on chest X - ray. Together with ARDS the febrile neutropenia was present in all cases. Most patients developed ARDS as a consequence of induction chemotherapy. In 6 patients bolus of steroids was given. Mechanical ventilation needed 11 of the patients. Five children died, all with the diagnosis AML. ARDS resolved in 6 ventilated and 2 nonventilated patients. Incidence of ARDS seems to increase with the use of more aggressive chemotherapy.

**Key words:** ARDS - febrile neutropenia - AML - aplasia after 1. block of chemotherapy

Modernizace léčebných protokolů pro chemoterapii akutních leukémií jde v současnosti cestou zvyšování dávky a počtu aplikovaných cytostatik. Tyto postupy prodlužují dobu trvání postchemoterapeutické neutropenie a dávají čas rozvoji sepse. ARDS je další závažnou komplikací, která vzniká v souvislosti se sepsí a postihuje pacienty léčené pro hematologickou maligní chorobu. Poprvé byl ARDS popsán a klinicky definován Ashbaughem v roce 1967 jako akutní syndrom respirační tísně vyžadující mechanickou ventilaci, s difuzními intersticiálními infiltrativními změnami na rtg plic. Patofyziologickou podstatou syndromu je zvýšení permeability endotelu kapilár a epitelu plicních alveolů. Tímto mechanismem dochází k průniku tekutiny bohaté na bílkoviny do intersticia a alveolárního prostoru. Vzniká tak intersticiální a intralveolární plicní edém, dochází k poruše syntézy surfaktantu a vzniku mikroatelektáz, k redukci plicní poddajnosti a nárůstu intrapulmonárních zkratů. Dle literárních údajů se incidence ARDS pohybuje mezi 8,5 až 44 případy na 1 000 dětských pacientů, kteří vyžadují z různých důvodů intenzivní péči.

Etiologie ARDS a příčiny vedoucí k syndromu nejsou jednoznačné. K rozvoji syndromu mohou vést různé závažné stavy jako: sepsa, těžké infekce, šok, tonutí, pneumonie, DIC, uremie, akutní pankreatitida, tuková embolie, mnohočetné transfuze a chemoterapie.

#### Pacienti a metody

V období od 1/90 do 3/98 jsme na našem pracovišti léčili 283 dětí s hematologickou malignitou (ALL 202, AML 63, MDS 18), při čemž ARDS se vyskytl u 13 dětí tj. 4,6% ze všech diagnóz. Jednotlivě podle diagnóz se vyskytl ARDS u ALL ve 2,47%, u AML v 11%, u MDS v 5,5%.

ARDS jsme klinicky definovali jako stav s tachypnoí, dyspnoí a jinak poslechově chudým nálezem na plicích. Saturace Hb kyslíkem při inhalaci O<sub>2</sub> maskou s průtokem 5-6 l/min je menší než 0,9. Rentgenologicky je pro ARDS typický obraz oboustranné difuzní intersticiální infiltrace, která podléhá rychlému vývoji až do obrazu „bílé plíce“.

Soubor 13 dětí s ARDS sestává z 8 chlapců a 5 dívek, s průměrným věkem 9 let a 4 měsíce (minim. věk 11 měs a max. věk 17 let).

Z hlediska diagnózy: 7 dětí bylo léčeno pro AML, 5 dětí pro ALL a 1 pacient pro MDS. U těchto 13 dětí se vyskytlo 14 atak ARDS. Syndrom respirační tísně navazoval na stav febrilní neutropenie ve 13 případech ze 14 atak ARDS. V 6 případech ze 14 u febrilní neutropenie došlo k identifikaci mikrobiálního agens (3x *Pseudomonas aeruginosa*, 2x *Streptococcus mitis*, 1x *E. coli* hemolyt), u 4 případů febrilní neutropenie s negativní hemokulturou nacházíme ve výtěrech agens suspektní z vyvolání sepse (1x *Serratia marcescens*, 1x *Pseudomonas aeruginosa*, 1x *E. coli* hemolyt., 1x *Staf. aureus*).

Všech 8 pacientů s AML a MDS bylo léčeno dle protokolu BFM 93 AML. ARDS vzniká u těchto pacientů 6x v neutropenii po indukční části protokolu (AIE nebo ADE blok) tj. po bloku chemoterapie, kterou tvoří cytosin arabinosid, anthracyklin Idarubicin (AIE) nebo Daunorubicin (ADE) spolu s Etoposidem. Jedenkrát je zaznamenána ataka ARDS po druhé indukci chemoterapie stejného protokolu HAM (vysokodávkovaný cytosin arabinosid s Mitoxantronem), 1x v konsolidační fázi chemoterapie.

V jednom případě vzniká ARDS za 15 dní po předtransplantačním režimu Busulfan, Cyclofosamid v souvislosti s podáváním granulocytárních koncentrátů, granulocyty stimulujícího faktoru

a ve fázi počínajícího přijímání transplantovaného štěpu kmenových buněk.

V případě diagnózy akutní lymfatické leukemie ( ALL) u 5 pacientů vzniká 4x ataka ARDS a to vždy následně po intenzivní chemoterapii (Protokol I BFM 95 ALL, R1 blok BFM 90 ALL, R1 blok BFM 95 REZ, R1 blok BFM 90 ALL). V jednom případě po transplantaci kmenových buněk po myeloablativní přípravě v období přijímání štěpu.

Ze skupiny 13 dětí s maligním hematologickým onemocněním, kteří jsou postiženi ARDS zemřelo 5 dětí ( 38,4%). Ve všech případech jde o pacienty s AML ( 2x M0, 2x M4, 1x M5). Ve 4 z 5 případů ataka ARDS nastupuje v sepsi a z nich opět ve 3 případech jde o vyvolavatele *Pseudomonas erug. a Str. mitis, E. coli hemolyticum*.

U 13 našich pacientů s dětskou hematologickou malignitou došlo ke 14 atakám ARDS. Všichni pacienti s febrilní neutropenií a sepsí byli léčeni širokospektrými antibiotiky a antibiotiky dle citlivosti vyvolavatele. V situaci objevení se plicní symptomatologie jsme léčili všechny naše pacienty restrikcí tekutin, diuretiky, Dopaminem, mraženou plasmou, digitalizací, podávali Morfin. V některých případech jsme se pokoušeli zabránit preventivně nástupu ARDS či potom jeho progresi podáním bolusu steroidů ( 15 - 30 mg/kg). U 3 pacientů se touto léčbou daří ARDS potlačit. U 11 pacientů bylo vzhledem ke globální respirační insuficienci nutno přistoupit k řízené ventilaci režimem IPPV/PEEP. V 6 případech UPV stav zvládá, 5 pacientů na UPV umírá pod obrazem multiorganového selhání.

#### Diskuse

Při zamýšlení se nad naší malou skupinou pacientů s ARDS nelze než potvrdit názor, že etiologie syndromu je polyvalentní. Ataky ARDS u dětských hematologických malignit postihují

pacienty v souvislosti s febrilní neutropenií resp. se sepsí vyvolanou gram negativní florou tj. převážně *Pseudomonádovou* infekcí. Pozoruhodné je, že v naší skupině pacientů jsme opakovaně vykultivovali *Streptokoka mitis*, který je v literatuře opakovaně zmiňován v souvislosti s ARDS.

Ataky ARDS se objevují obecně po blocích intenzivní chemoterapie. Vzhledem k menší frekvenci výskytu AML v dětském věku je pozoruhodný vysoký výskyt ARDS u této choroby a to po indukční chemoterapii ( AIE, ADE), kde podstatou chemoterapie je cytosinarabinosid v kontinuálním podávání či jako vysokodávkovaný - HD ara-C a skutečnost, že všechny děti, které v naší kohortě na ARDS zemřely byly postiženy tímto typem akutní leukemie.

Preventivní nebo léčebné podávání Methylprednisolonu jako bolusu v léčbě ARDS nelze prozatím vyhodnotit. Hlavní léčebnou metodou zůstává nadále umělá plicní ventilace. ARDS je i nadále etiologicky i léčebně nedořešenou komplikací současné chemoterapie krevních malignit, která je zatížena vysokou úmrtností.

#### Poznámky:

**AIE** Ara-C 100 mg/qm/den-kontinuál. infuze, den 1.- 2.  
Ara-C 100mg/qm po 12 hod. i.v., den 3.- 8.  
VP-16 150 mg/qm/den, den 6.-8.  
IDA 12 mg/qm (ev.50% dávka), den 3.-5.

**ADE** Ara-C 100 mg/qm/den-kontinuál. infuze, den 1.- 2.  
Ara-C 100mg/qm po 12 hod. i.v., den 3.- 8.  
VP-16 150 mg/qm/den, den 6.-8.  
DNR 30 mg/qm, po 12 hod., 2x denně, den 3.-5.

**HAM** HD-Ara-C 3g/qm, 3 hod. infuze, po 12 hod., den 1. až 3.  
MITOX 10 mg/qm/den, den 3. a 4.

#### Literatura

1. Yann Lorient et al., Non-Infectious Interstitial Alveolitis and Foreign Body Pulmonary Vasculitis in a Child treated for ALL, *Pediatric Pulmology* 23:382-385, 1997
2. Bochud P.Y. et al., Bacteremia due to Viridans Streptococcus in Neutropenic Patients with Cancer: Clinical Spectrum and Risk Factors, *Clinical Infectious Disease* 1994, 18:25-31
3. Cordonnier C et al., Secondary Alveolar Proteinosis Is a Reversible Cause of Respiratory Failure in Leukemic Patients, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 149, pp 788-794, 1994
4. Pogliani E.M et al., Idarubicine in combination with Cytarabine and VP-16 in the Treatment of post Myelodysplastic Syndrom Acute Myeloblastic Leukemia, *Leukemia and Lymphoma*, Vol.19, pp 473-477
5. Dompeling D.C. et al., Pre-emptive administration of corticosteroids

- prevents the development of ARDS associated with *Streptococcus mitis* bacteremia following chemotherapy with high-dose cytarabine, *Ann. Hematol.* 1994, 69:69-71
6. Shearer P, Pulmonary Insufficiency Complicating Therapy with High Dose Cytosine Arabinosid in Five Pediatric patients with relapsed AML, *Cancer* October 1, 1994, Vol.74, No.7
7. Mayer J, Kříčková J, Vorlíček J, Postižení plic u imunokompromitovaných nemocných, *IDPVZ Brno*, 1995
8. Jyh-Her Chow et al., Adult Respiratory Distress Syndrome in Children, *Chin Med J (Taipei)*, 1993, 51: 111-5
9. Martino R et al., Viridans Streptococcal Shock Syndrome during Bone Marrow Transplantation, *Acta Haematol* 1995, 94:69-73
10. Tasaka T et al., *Streptococcus mitis* Septicemia in Leukemia Patients, Clinical Features and Outcome, *Internal Medicine* Vol 32, No 3, (March 1993)