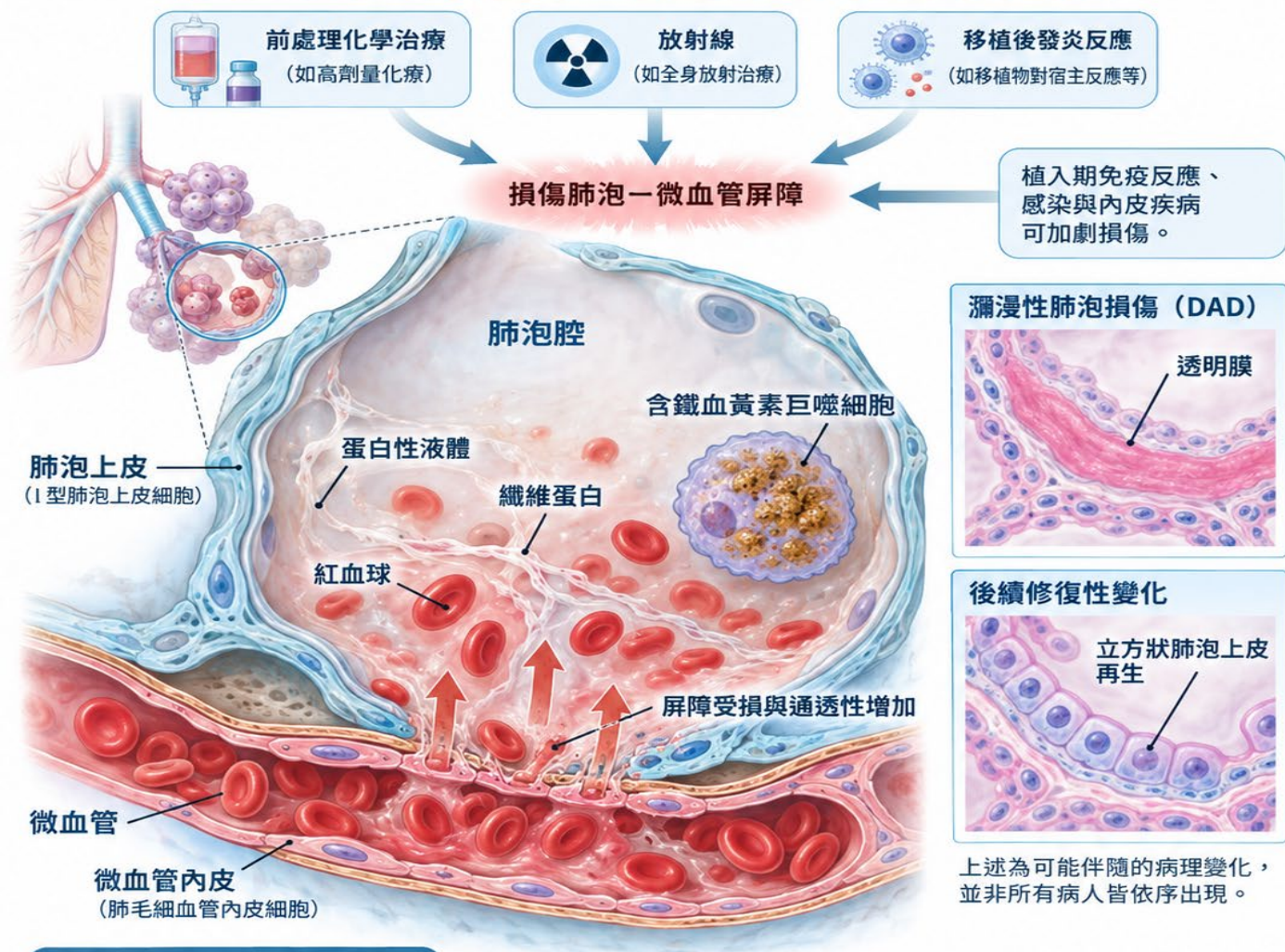


移植相關瀰漫性肺泡出血

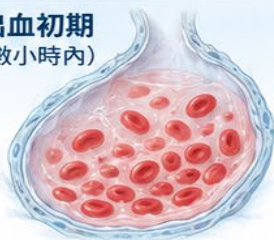
Diffuse alveolar hemorrhage (DAH)

移植相關瀰漫性肺泡出血 (DAH) 的病理機轉



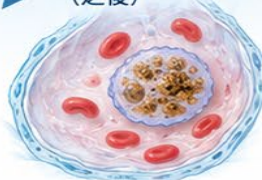
時間進程 (可能的病理變化)

出血初期 (數小時內)



- 肺泡腔內可見大量紅血球、蛋白性液體與纖維蛋白。
- 此時通常尚未出現含鐵血黃素巨噬細胞。

48-72 小時 (之後)



- 可見含鐵血黃素巨噬細胞出現於肺泡腔內。



重要臨床觀念

- 1 含鐵血黃素巨噬細胞可延遲出現；早期陰性不能排除 DAH。
- 2 肺泡出血不等於免疫性肺毛細血管炎。
- 3 嚴重低血氧或凝血異常時，肺切片通常不是例行確診工具。

科學示意圖，非實際組織切片。

1 疾病的特殊性

DAH 是肺微循環出血進入肺泡所形成的臨床症候群。可發生於自體與異體移植，常見於移植後首月及幹細胞植入前後，但也可發生在移植數月後。臨床常缺乏明顯咳血，且可能快速進展至呼吸衰竭。^{1,2}

研究中的發生率與死亡率受年齡、移植種類、診斷定義及觀察期間影響，不宜直接合併比較。EBMT 手冊彙整的發生率約為 2%–14%；單中心 1,228 名異體移植受者研究中約為 5%，發病中位時間為移植後第 30 天。^{1,3}

傳統「非感染性 DAH」常歸入特發性肺炎症候群（IPS）的範疇；現代臨床則須注意感染與出血可並存。確認肺泡出血，並不等於已證明非感染性病因。^{1,2}

2 病理

- 前處理化學治療、放射線及移植後發炎反應可損傷肺泡上皮與微血管內皮，增加通透性，使紅血球、纖維蛋白及蛋白性液體進入肺泡。植入期免疫反應、感染與內皮疾病可共同加劇此過程。²
- 組織可見肺泡內紅血球、含鐵血黃素巨噬細胞，並可合併瀰漫性肺泡損傷（DAD），包括透明膜及後續修復性變化。肺泡出血本身並不等於免疫性肺毛細血管炎；後者需另找血管炎等證據。^{2,4}
- 含鐵血黃素巨噬細胞可能於出血後 48–72 小時才出現，因此早期陰性不能排除 DAH。嚴重低血氧或凝血異常時，通常不以肺切片作為例行確診工具。^{1,4}

3 臨床表現

- 常見呼吸急促、呼吸困難、乾咳、發燒、血氧下降及氧氣需求增加；可在短時間內惡化。胸部聽診可能有爆裂音。血紅素下降或輸血需求增加可提供線索，但輸血、輸液與骨髓抑制會干擾判讀。沒有咳血或明顯貧血變化，都不能單獨排除 DAH。^{1,2}

- 胸部 X 光可見雙側肺泡性浸潤；電腦斷層常見雙側毛玻璃樣陰影、實變，或合併小葉間隔增厚。這些表現並不具特異性，感染與肺水腫也可有相似症狀。嚴重患者可出現急性呼吸窘迫症候群及多重器官衰竭。^{2,4}

4 診斷

臨床與支氣管肺泡灌洗整合

出現急性低血氧及新發多葉肺浸潤時，應評估 DAH。可安全執行時及早進行支氣管鏡與支氣管肺泡灌洗 (BAL)：在同一受累肺段依序回收的灌洗液持續血性或逐漸變紅，支持肺泡來源出血；並檢視多個肺段及排除局部氣道出血、鏡檢創傷。不同研究對取樣肺段數的規定不盡相同。^{1,2}

BAL 中含鐵血黃素巨噬細胞比例達 20% 或以上，是常用的支持證據，需結合發病時間判讀；此結果不能單獨確定病因。患者不穩定時先穩定氧合與循環，支氣管鏡時機由胸腔及重症團隊評估。^{1,4}

同步尋找病因與鑑別診斷

- 送檢 BAL 細胞學、細菌與黴菌培養，以及依免疫狀態選擇的病毒、肺囊蟲與其他病原分子檢驗；陰性結果仍須考慮取樣與先前抗感染治療的影響。血液檢查包括全血球計數、凝血功能、纖維蛋白原、腎肝功能及氧合評估。^{1,2}
- 評估心功能、輸液平衡、腎衰竭及近期輸血，以區分心因性肺水腫、輸血相關肺損傷與容量過多；亦須考慮感染性肺炎、植入期呼吸窘迫症候群及其他 IPS。若有溶血、高血壓或蛋白尿，進一步評估移植相關血栓性微血管病 (TA-TMA)；若有肺腎症候群線索，再考慮 ANCA、抗腎絲球基底膜抗體等檢查。^{1,2,5}

5 危險因子

- 移植及前處理相關

- 臍帶血來源、具全身放射治療的清髓性前處理、延遲植入及原發性植入失敗，均曾與 DAH 發生相關。不同移植來源的風險並不完全相同，不能將單一研究結果視為所有移植族群通用的預測工具。³

• 宿主及移植後併發症

- 較高年齡、既有肺損傷及嚴重發炎狀態在部分研究中被提出。感染、移植物抗宿主病 (GVHD)、TA-TMA 與肝竇阻塞症候群 / 肝靜脈閉塞病 (SOS/VOD) 可與 DAH 同時出現，提示共同的內皮損傷機轉；共存並不直接證明因果。血小板低下及凝血異常可使出血加劇，但無法單獨解釋所有病例。^{2,5}
- 2024 年兒童及青少年異體移植登錄研究納入 6,995 人，非惡性血液疾病、以 Calcineurin Inhibitors 合併 MMF 作為 GVHD 預防，以及第 III–IV 級急性 GVHD，與 DAH 發生風險增加相關。這些觀察性關聯不能直接推導為應更換 GVHD 預防療法。

6

• 發病風險與預後風險需區分

- 需要機械通氣、合併感染與多重器官衰竭，通常代表較差預後，而非都屬於發病前的獨立危險因子。40 名兒童的多中心研究中，首次肺出血後 100 天及 1 年的非復發死亡率分別為 56% 與 70%；此數據不應直接套用於成人或所有移植中心。^{2,5}
- 臨床應將危險因子用於提高警覺：高風險受者出現新的氧氣需求或雙側肺浸潤時，及早評估肺泡出血，同時搜尋可治療的感染與內皮併發症。^{3,5,6}

6 處置與治療

• 立即支持性治療

- 由移植、胸腔、重症及感染團隊共同處理。給予氧氣支持；進展性呼吸衰竭需評估氣管插管與肺保護性通氣，並依氧合、肺順應性及血流動力學調整呼氣末正壓。矯正血小板與凝血異常，依活動性出血、血氧及循環狀況個別化輸血，避免不必要的液體負荷。^{2,7}

• 同步處理病因

- 採檢後依感染風險及時給予經驗性抗感染治療，再依結果調整；不能因已診斷 DAH 就停止感染搜尋。檢視可能增加出血的藥物，並處理合併的 TA-TMA、SOS/VOD、GVHD 及器官功能障礙。針對內皮疾病的治療，不等於已被證實可直接治癒 DAH。⁵

- **類固醇的角色與限制**

- 全身性類固醇長期用於推定發炎性 DAH，但最佳劑量、療程與減量方式尚未確立。較早文獻常使用高劑量 methylprednisolone；2021 年系統性回顧提出每日 250 mg 後減量的方案，但主要依據回溯性研究與病例系列，並非已驗證的通用標準，也不能直接套用成人固定劑量於兒童。⁷
- 2023 年兒童研究中，類固醇使用與較高非復發死亡風險相關；病情嚴重度及治療選擇偏差可能影響結果，不能據此認定類固醇必然有害。應依感染可能性、發炎病因、氧合及治療反應個別化決策，避免將反覆加大劑量視為必然有效。⁵

- **持續出血與救援治療**

- 吸入 tranexamic acid (TXA) 或肺內給予重組活化第 VII 因子 (rFVIIa)，可由有經驗團隊考慮作為輔助止血。小型兒童研究呈現有利訊號，但並非隨機試驗，且常合併多種治療；仍不足以證明存活效益。須監測血塊造成的氣道或氣管內管阻塞及血栓相關風險。⁵
- Aminocaproic acid 的證據不一致；etanercept 缺乏 DAH 專屬療效證據且有感染顧慮，不應由 IPS 的研究直接外推為 DAH 常規治療。難治性低血氧的 ECMO 僅能在專業中心依可逆性、出血與抗凝血風險個案評估。持續追蹤氧合、出血及器官功能，惡化時重新檢查病因。^{2,7}

移植後 DAH 的診斷與處置



移植後新發低血氧、呼吸困難與雙側肺浸潤

⚠ 沒有咳血也不能排除 DAH



立即穩定呼吸與循環



氧氣支持

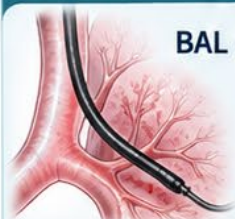


必要時插管與
肺保護性通氣



矯正凝血異常、
個別化輸血

確認肺泡出血

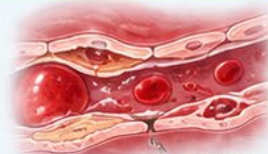


BAL 連續回收液持續血性或逐漸變紅



- 可安全執行時及早支氣管鏡
- 排除局部氣道出血與操作創傷
- 含鐵血黃素巨噬細胞可延遲 48-72 小時出現

同步尋找病因



內皮損傷

- BAL 病原檢驗與培養
- 評估感染、TA-TMA、SOS/VOD、GVHD
- 鑑別心因性肺水腫與液體負荷過多

支持性照護與病因治療並行



抗感染治療

依感染風險及檢驗結果調整



類固醇

依病因與反應個別化；療效證據有限



持續出血

專家可考慮吸入 TXA 或肺內 rFVIIa
證據有限，須監測氣道血塊與血栓風險



持續追蹤氧合、出血、輸血需求與器官功能
惡化時重新評估感染及內皮損傷



不穩定時先救治，不為 BAL 延誤呼吸支持

臨床概念流程，非固定處方

7 參考文獻

1. Bergeron A, Cooke KR. Noninfectious pulmonary complications. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Springer; 2024:chap 52. doi:10.1007/978-3-031-44080-9_52
2. Fan K, McArthur J, Morrison RR, Ghafoor S. Diffuse alveolar hemorrhage after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Front Oncol. 2020;10:1757. doi:10.3389/fonc.2020.01757
3. Keklik F, Alrawi EB, Cao Q, et al. Diffuse alveolar hemorrhage is most often fatal and is affected by graft source, conditioning regimen toxicity, and engraftment kinetics. Haematologica. 2018;103(12):2109-2115. doi:10.3324/haematol.2018.189134
4. Cengiz Seval G, Topçuoğlu P, Demirer T. Current approach to non-infectious pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. Balkan Med J. 2018;35(2):131-140. doi:10.4274/balkanmedj.2017.1635
5. Schoettler ML, Dandoy CE, Harris A, et al. Diffuse alveolar hemorrhage after hematopoietic cell transplantation-response to treatments and risk factors for mortality. Front Oncol. 2023;13:1232621. doi:10.3389/fonc.2023.1232621
6. Cheng G, Smith MA, Phelan R, et al. Epidemiology of diffuse alveolar hemorrhage in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. Transplant Cell Ther. 2024;30(10):1017.e1-1017.e12. doi:10.1016/j.jtct.2024.07.022
7. Loecher AM, West K, Quinn TD, Defayette AA. Management of diffuse alveolar hemorrhage in the hematopoietic stem cell transplantation population: a systematic review. Pharmacotherapy. 2021;41(11):943-952. doi:10.1002/phar.2630

作者：方麗華藥師