

616.24-002-001.28

NOVÉ POZNATKY O PATOGENEZI RADIAČNÍHO POŠKOZENÍ PLIC

Npor. MUDr. Jan ÖSTERREICHER, doc. MUDr. Pavel PETÝREK, CSc., doc. RNDr. Jiřina VÁVROVÁ, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

Úvod

V současné době, kdy jsou jaderné zbraně realitou a ionizující záření je široce využíváno i k mírovým účelům (např. v radioterapii či v jaderné energetice), je nutné studovat účinky ionizujícího záření na lidský organismus, jelikož riziko radiačních havárií nelze zcela vyloučit. Při využití poznatků současné medicíny je jedinou efektivně léčitelnou formou akutní nemoci z ozáření (ANO) pouze její dřeňový syndrom. Významnou roli v jeho terapii hrají růstové faktory krvetvorby a transplantace kostní dřeně. V případě přežití akutní nemoci z ozáření po absorbované dávce větší než 8 Gy zůstává jedním z nejvážnějších problémů postradiační poškození plic. Pravděpodobnost výskytu tohoto druhu poškození stoupá v závislosti na obdržené dávce.

Takový případ demonstruje zkušenost z radiační nehody v běloruském Nesvizhu v roce 1991. Celotělově ozářený dávkou asi 10 Gy přežíval díky terapii pomocí kombinace IL-3 a GM-CSF od 40. dne s normalizovaným počtem neutrofilních granulocytů. Pacient však 113. den zemřel na respirační insuficienci v důsledku radiační pneumonitidy (11).

Jedním z důvodů pozdního projevu postradiačního poškození plic je jejich velká anatomická a funkční rezerva (3). Plíce jsou orgánem se značnou reparační schopností. Poločas reparace v případě subletálního poškození činí 0,76 hodiny (14), z čehož vyplývá, že náprava 95 % veškerého poškození plic trvá 3-4 hodiny. Tato tkáň tedy dokáže v případě frakcionovaného ozáření tolerovat i velké absorbované dávky.

Podle dnes již klasických studií vznikají po ozáření plic 2 klinicko-patologické syndromy, radiační pneumonitida a radiační fibróza (2, 3).

Definice radiační pneumonitidy

Radiační pneumonitida (RP) je definována jako exsudativní zánět vznikající jako následek ionizujícího ozáření, tj. RTG či gamma záření (3), a je považována za alveolitidu z poškození pneumocytů a endoteliálních buněk (8). Poškození se manifestuje obvykle za 4-6 měsíců po ozáření plic jednorázovou dávkou 8 Gy a vyšší (15). Jedná se o změny v ozářených oblastech a jsou tedy ohraničené (13).

V současné době byla popsána (6) vedle „klasické“ RP vedoucí k radiační fibróze (RF) sporadická

radiační pneumonitida (SPR), která je definována jako T-lymfocyty zprostředkovaný proces rezultující do bilaterální lymfocytické alveolitidy. Sporadická radiační pneumonitida byla, na rozdíl od „klasické“, diagnostikována jak v ozářených, tak neozářených částech plicní tkáně.

Charakteristikami SPR jsou:

- Vznik morfologických změn i v neozářeném okrsku plic.
- Nepředvídatelný nástup nemoci. Vyskytuje se u malé části (asi 10 %) pacientů s radiačně indukovaným plicním poškozením.
- Stupeň dušnosti je neadekvátní objemu ozářené části plic.
- Časné rozpoznání symptomů bez následného rozvoje nemoci u většiny pacientů.
- Přítomnost aktivovaných CD4+ (helper) T-lymfocytů u bilaterální lymfocytické alveolitidy.

Patogeneze radiační pneumonitidy

Porozumění vzniku a rozvoji klíčových mechanismů rezultujících do radiační pneumonitidy bylo vždy věnováno velké úsilí. Prvním aspektem vzniku RP po ozáření plicní tkáně je schéma popisující interakci ionizujícího záření na subcelulární úrovni.

- Přímé poškození buněk ionizujícím zářením vzniká v důsledku absorpce energie zasaženými biologicky důležitými molekulami, tj. DNA a RNA. Přijatá energie pak způsobuje jejich excitaci a ionizaci a tím se podílí na změně jejich funkčních vlastností.
- Nepřímý účinek ionizujícího záření je vysvětlován na modelu radiolýzy vody. Při ní vznikají volné radikály, které fungují jako přenašeči energie, interagují s biologicky aktivními makromolekulami. Přerušením kovalentních vazeb následně dochází k jejich funkční a strukturální alteraci.

Závažné je především poškození DNA samotné. Zde vznikají především poruchy typu jednoduchých a dvojitých zlomů, které se buňka snaží reparovat. U nižších absorbovaných dávek, kdy buňka přežívá i přes změny v genetickém kódu, mohou být alterace natolik latentní, že se manifestují až při nadcházející (eventuálně druhé či třetí) mitóze. Při dělení buňky se projeví neschopnost separace chromatid a v anafázi vznikají bizarní změny typu prs-

týnkových formací, dicentrických můstků a fragmentací a buňka je z hlediska další reprodukce ztracena. Takový druh poškození je nazýván „mitotická smrt“.

Pokud však absorbovaná dávka ionizujícího záření přesahuje možnosti úpravy poškození dochází k rozvratu intracelulárního prostředí (poškození membrány) a následného zániku buňky tzv. „interfázovou smrtí“ (3).

Patogenetické pochody v organismu provázející RP se řídí stejným mechanismem jako vývoj respirační tísně dospělých ARDS (adult respiratory distress syndrome), pod níž je RP dnes řazena jako její podjednotka (12).

1. Počáteční etapa může být charakterizována čtyřmi mechanismy indukovanými iniciálním činitelem (zde ionizující záření). Pochody manifestující se v tomto období pak způsobí zvýšenou permeabilitu alveolo-kapilární membrány plic.
 - a) První cestou je hypotalamem řízené masívní vyplavení adrenergních látek, jež zapříčiní vazokonstrikci systémového řečiště s redistribucí krve do plicního oběhu.
 - b) Druhým mechanismem je přímé poškození alveolárního epitelu. Dochází k úbytku pneumocytů I. typu a zároveň k alteraci pneumocytů II. typu, z čehož vyplývá snížení tvorby surfaktantu. Jeho nízký obsah v plicních sklípčích vede k vyšší propustnosti membrány.
 - c) Vlivem působení ionizujícího záření se také objevují poruchy koagulačního systému uvolňující posléze vazoaktivní substance buď přímo, anebo z mikroembolů vzniklých následkem koagulačních abnormalit, k nimž přispívá i aktivace 5a složky komplementu.
 - d) Poslední děj začíná uvolněním leukocytární elastázy z nahromaděných neutrofilních granulocytů inzultem samotným nebo za přispění koagulopatií. Tento enzym zapříčiní membránovou poruchu sám, nebo cestou indukce mikroembolů v plicním řečišti za pomoci 5a složky komplementu.
2. Druhá etapa je charakterizována dvěma pochody vyplývajícími z alterace alveolo-kapilární membrány, které mají za příčinu vznik plicní atelektázy.
 - a) Vysoce propustná membrána způsobuje v intersticiu a alveolech rozvoj edému a krvácení, což přímo vyvolává atelektázu.
 - b) Důležitým mechanismem je také prohlubování výše zmíněné omezené tvorby surfaktantu. Neschopnost udržet nízkou povrchovou tenzi vede ke kolapsu alveolu. Když tento jev postihuje větší okresek, dochází ke vzniku atelektázy plic. Ta poté způsobuje ještě větší omezení produkce surfaktantu v pneumocytech II. typu a uzavírá tak bludný kruh.

3. Poslední etapou je vyústění atelektázy do hypoxémie, následné hyperventilace přecházející do hypokapnické alkalózy. Tento jev je umožněn snížením plicního volumu a poddajnosti plic (compliance) nebo nárůstem průtoku krve pravolevým zkratem, kdy erythrocyty nejsou okysličovány.

Uvedené děje však popisují reakce vyvolané ionizujícím zářením schematicky.

Přesný mechanismus vzniku nově zaváděné SRP není znám. Morgan a spol. (6) tvrdí, že SRP je blízká alergickým alveolitidám a vzniká jako následek radiačního poškození plicní tkáně, které je potencováno alterací buněk imunitního systému. Pneumonitida z přecitlivělosti pak dále vede buď ke klinickým či subklinickým známkám nemoci, nebo je průběh asymptomatický.

Definice radiační fibrózy plic

Fibrózou se rozumí zmnožení fibrózní tkáně, tj. kolagenních vláken a fibrocytů, v terminálním stadiu procesu hojení. Radiační fibróza plic (RF) je řazena spolu s RP mezi intersticiální nehnisavé proliferativní záněty plic (1) a je konečným stadiem postradiačních plicních změn. Stadium RF v post-radiační odpovědi plic je popisováno jako proliferativní fáze zánětu vyvolaná ionizujícím zářením. Radiační fibróza plic je syndromem, který se objevuje po ozáření plicní tkáně rentgenovým či gamma zářením až po 30 týdnech a jeho exprese je závislá na dávce. Travisová (13) už v roce 1980 dokázala, že RF je samostatnou morfologickou jednotkou. Jako u RP se jedná o změny v oblastech absorbovaného záření po absorbovaných dávkách větších než 8 Gy.

Patogeneze radiační fibrózy plic

Fibróza je společným obrazem pozdní odpovědi mnoha tkání vystavených ionizujícímu záření (7). V tomto pojetí je vysvětlována jako konečný výsledek radiačního poškození, který u plicní tkáně plynu- le navazuje na stadium radiační pneumonitidy (1). Ionizujícím zářením způsobené nekrotické změny jsou hojeny fibrotickou jizvou. Avšak proces hojení (aktivace fibroblastů) u ozářených tkání není stejný jako u konvenčních poranění, nýbrž je aktivován i několik let a fibrotické jizvy reprezentují nepravdělně uspořádaná kolagenní vlákna (1, 2, 7).

Remy a spol. a Johnston a spol. (7, 4) se domnívají, že postradiační aktivace fibroblastů je výsledkem působení cytokinů a růstových faktorů sekretovaných zánětlivými buňkami.

Toto tvrzení podepřela práce Rubina a spol. (10) sledující změny exprese jednotlivých faktorů podí-

lejších se na vzniku a rozvoji RF u myši po lokálním ozáření hrudníku. Autoři uvádějí dramatické zvýšení produkce prozánětlivého IL-1a už druhý týden po ozáření. Po návratu k hladině srovnatelné s kontrolní skupinou se jeho hladina opět zvýšila 8. týden a setrvala tak po všechny ostatní sledované časové intervaly, tzn. 26 týdnů. Druhým cytokinem, jehož produkce byla popsána, je TGF- β . Vzestup tohoto profibrotického markru byl významný mezi 2.-8. týdnem po ozáření. Poté se jeho tvorba normalizovala až na fyziologickou úroveň. Bylo též zaznamenáno zvýšení produkce jednotlivých komponent extracelulární matrix, tj. kolagenu I., III. a V. typu a fibronektinu. Fibronektin vykazoval nadprodukcii od 1. dne do 8. týdne a dále od 16. do 26. týdne. Na základě svých výsledků se Rubin a spol. (10) domnívají, že radiační pneumonitida a fibróza plic by měly být chápány jako dvě patologicky odlišné jednotky vznikající na jediném patogenetickém základě, tj. v důsledku aktivované cytokinové kaskády obsahující jak proinflatorní (IL-1, TNF α), tak profibrotické (FGF, TGF- β) cytokiny.

Rodeman a Bamberg (9) popisují, že postradiační zvýšená produkce TGF- β má přímý vliv na dozrávání fibroblastů ve fibrocyty. Navíc se podílí na expanzi extracelulární matrix přímou stimulací tvorby kolagenu a inhibicí kolagenázy. Vzhledem k těmto vlastnostem je jeho působení označováno za první krok iniciace vzniku radiační fibrózy.

Zmíněné faktory jsou tvořeny v „cílových“ buňkách, tzn. alveolárními makrofágy, pneumocyty II. typu a septálními fibroblasty. Takto je vytvářena síť vyplavených působků, které se vzájemně ovlivňují.

V důsledku sklerotizace alveolárních sept vzniká jak syndrom tzv. alveolokapilární blokády projevující se snižováním difuzní kapacity plic (5), tak ztížený odtok lymfy z plic, který se může manifestovat lymfostatickým edémem (1).

Závěr

Z vyčlenění sporadické radiační pneumonitidy z postradiačních plicních změn a z tvrzení, že postradiační plicní poškození vyvolává aktivovanou cytokinovou kaskádu, vyplývá, že imunitní systém je ionizujícím zářením významně ovlivněn. Je tedy třeba hlouběji studovat alteraci imunitních mechanismů po ozáření i za pomoci nových diagnostických metod.

Souhrn

Tato práce provádí syntézu nových poznatků z oblasti patogeneze radiační pneumonitidy se stávajícími znalostmi. Z popisovaného zdůrazňuje především vyčlenění nové nozologické jednotky - sporadické radiační pneumonitidy. Dále zaznamenává existenci tvrzení, že postradiační plicní změny jsou důsledkem účinků cytokinové kaskády, která je po ozáření aktivována.

Literatura

1. BEDNÁŘ, B.: Patologie II. 1. vyd. Praha, Avicenum 1983. s. 880-890.
2. FAJARDO, L. F.: Pathology of radiation injury. Masson Publishing USA. 1982. 285 s.
3. GROSS, N. J.: The pathogenesis of radiation - induced lung damage. Lung, 159, 1981, s. 115-125.
4. JOHNSTON, C. J. et al.: Early and persistent alterations in the expression of interleukin - 1 alfa, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alfa mRNA levels in fibrosis-resistant and sensitive mice after thoracic irradiation. Radiat. Res., 145, 1996, s. 762-767.
5. KORDAČ, V.: Vnitřní lékařství I. 2. vyd. Praha, Avicenum 1991. 667 s.
6. MORGAN, G. W. - BREIT, S. N.: Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 31, 1995, s. 361-369.
7. REMY, J. et al.: Long - term overproduction of collagen in radiation - induced fibrosis. Radiat. Res., 125, 1991, s. 14 až 19.
8. REŠL, M.: Morfologie postradiačních změn plic. Inf. Zprav. VLVDÚ Hradec Králové, 27, 1986, s. 89-95.
9. RODEMANN, H. P. - BAMBERG, M.: Cellular basis of radiation-induced fibrosis. Radiotherapy and Oncology, 35, 1995, s. 83-90.
10. RUBIN, P. et al.: A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 33, 1995, s. 99-109.
11. THIERRY, D. et al.: Haematopoietic growth factors in the treatment of therapeutic and accidental irradiation-induced bone marrow aplasia. Int. J. Radiat. Biol., 67, 1995, s. 103 až 117.
12. TSE, J. J. - BROWN, M. - TOPF, J. S.: Pathogenesis and treatment of adult respiratory distress syndrome. J. Oral. Maxillofac. Surg., 43, 1985, s. 870-875.
13. TRAVIS, E. L.: The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of X-rays. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 6, 1980, s. 345-347.
14. TRAVIS, E. L. et al.: The kinetics of repair in mouse lung after fractionated irradiation. Int. J. Radiat. Biol., 52, 1987, s. 903-919.
15. VÁVROVÁ, J. - PETÝREK, P.: Radiační poškození plic. Voj. zdrav. Listy, 60, 1991, č. 1, s. 33-37.

Klíčová slova: Plic; Radiační pneumonitida; Radiační fibróza; Patogeneze.

Do redakce došlo 13. 1. 1997