

Plicní alveolární proteinóza: opakovaná oboustranná celoplicní laváž s podporou mimotělní membránové oxygenace

Beneš J.¹, Roleček P.¹, Černý V.¹⁻⁵

¹Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

²Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

³Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁴Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Celoplicní laváž velkým množstvím fyziologického roztoku je v současnosti zlatým standardem léčby plicní alveolární proteinózy. Toto vzácné onemocnění charakterizované akumulací lipoproteinózního materiálu v alveolech vede k respiračnímu selhání různé tíže. V některých případech není možné provést celoplicní laváž vyžadující jednostrannou plicní ventilaci bez rizika závažné periprocedurální hypoxie. V těchto vzácných případech lze výkon provést za podpory mimotělní membránové oxygenace. Předkládaná kazuistika popisuje případ 41letého pacienta úspěšně léčeného opakovanou oboustrannou celoplicní laváží provedenou za podpory veno-venózní mimotělní membránové oxygenace. Mimotělní membránová oxygenace je používána k provedení celoplicní laváže u pacientů s rizikem život ohrožující hypoxie. Zvyšující se dostupnost a bezpečnost metod mimotělní podpory životních funkcí umožňuje rozšířit indikaci jejich použití o případy, kdy by provedení plicní laváže za použití jednostranné plicní ventilace bylo sice možné, nicméně zatížené významným rizikem komplikací v důsledku závažné hypoxie. Tato praxe zvyšuje nejen bezpečnost, ale i efektivitu procedury, neboť umožňuje provést v jedné době oboustrannou laváž.

Klíčová slova: plicní alveolární proteinóza, celoplicní laváž, mimotělní membránová oxygenace

Pulmonary alveolar proteinosis: repeated bilateral whole lung lavage supported by extracorporeal membrane oxygenation

Whole lung lavage with large quantity of normal saline is the current standard of care treatment of pulmonary alveolar proteinosis. This rare disease characterized by alveolar accumulation of lipoproteinaceous material leads to respiratory failure of different severity. In some cases, it is not possible to perform the treatment safely without risk of severe periprocedural hypoxia. These rare cases can be treated with the support of extracorporeal membrane oxygenation. We present a case of a 41-year old patient successfully treated with repeated bilateral whole lung lavage supported by extracorporeal membrane oxygenation. Extracorporeal membrane oxygenation has been used during whole lung lavage in patients with risk of life-threatening hypoxia. The increasing availability and safety of extracorporeal life support methods enables more frequent use of the methods in cases with significant risk of hypoxia related complications that have so far been treated with one lung ventilation. This practice increases not only safety but also effectivity of the procedure because it enables performance of bilateral lavage in one session.

Key words: pulmonary alveolar proteinosis, whole lung lavage, extracorporeal membrane oxygenation.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ing. Jan Beneš, jan.benes@live.com

Článek přijat redakcí: 14. 6. 2019; Článek přijat k tisku: 16. 9. 2019;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2020; 31(1–2): 42–45

Úvod

Plicní alveolární proteinóza (PAP) je vzácné (4–6/1 000 000) plicní onemocnění, popsané poprvé v roce 1958 Rosenem, charakterizované vyplněním plicních sklípků periodic acid-Schiff (PAS) pozitivním materiálem, vzniklým při poruše homeostázy surfaktantu. Dále je pro nemoc charakteristická zachovaná struktura plicního parenchymu a mikroskopicky nepřítomnost zánětu. Onemocnění postihuje 2,65× častěji muže, medián věku při diagnóze je 39 let pro muže a 35 let pro ženy [1].

Při PAP jsou plicní sklípky vyplněny fosfolipidy a proteiny, které jsou součástí plicního surfaktantu. Hromaděním surfaktantu dochází postupně k hypoxemické respirační insuficienci. Patofyziologicky se jedná o poruchu clearance surfaktantu v důsledku porušené funkce alveolárních makrofágů. Clearance plicními alveolárními makrofágy je ovlivňována stimulací granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF).

PAP lze rozdělit na hereditární (porucha regulace GM-CSF), autoimunitní a sekundární (porucha funkce nebo počtu alveolárních makrofágů). Sekundární PAP je ve vztahu s hematologickými onemocněními, malignitami, autoimunitními nemocemi, infekcemi a inhalací kouře a prachu. Odhaduje se, že 90 % PAP je autoimunitního původu s tvorbou protilátek proti GM-CSF.

Klinický obraz PAP zahrnuje nespecifické symptomy, jako náhovou dušnost, kašel, únavu a ztrátu váhy. Horečka a vykašlávání sputa jsou méně obvyklé. V některých souborech byly dvě třetiny pacientů muži a kuřáci, ačkoli vztah kouření k PAP není jednoznačný.

PAP je diagnostikována na základě klinického podezření (většinou na intersticiální plicní proces), typickým CT nálezem, bronchoalveolární laváží a plicní biopsií. V laboratorním vyšetření je zvýšena laktátdehydrogenáza, což je ale nespecifický náález.

V roce 1963 byla do léčby PAP zavedena celoplicní laváž (whole lung lavage), ta je i v současnosti metodou volby [2]. Procedura je prováděna v celkové anestezii za použití biluminální tracheální rourky a selektivní plicní ventilace. Plíce jsou lavážovány až 50 litry ohřátého fyziologického roztoku. V případě sekundárního PAP je zásadní léčba základního onemocnění, je-li to možné. Z experimentálních léčebných pokusů je zatím slibné podávání exogenního GM-CSF, ať již inhalačně či subkutánně [3].

Dále se v případě autoimunitního PAP používá léčba rituximabem nebo plazmaferézou [4], tyto postupy však nejsou univerzálně adoptovány a vyžadují další ověření před zavedením do rutinní praxe.

Popis případu

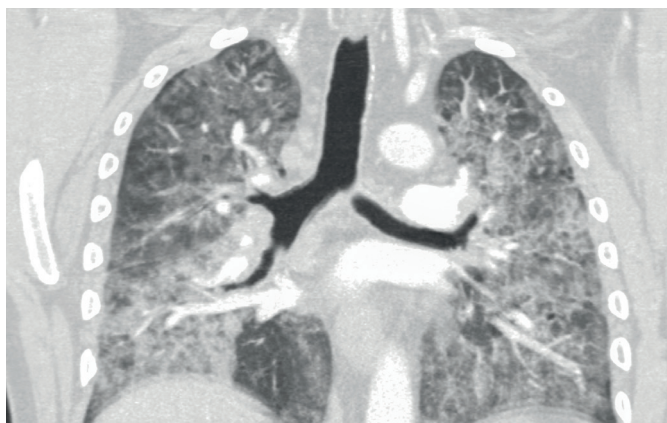
41letý pacient, muž, 173 cm vysoký, vážící 97 kg, byl vyšetřován pro zhoršující se dušnost. Potíže měl 3 měsíce před přijetím, postupně se zhoršovaly od námahové dušnosti až po dušnost klidovou, trvale měl produktivní kašel, občas s minimální příměsí krve. V anamnéze pacienta byl nikotinismus (20 let, 1 krabička denně) a dlouhodobá pracovní expozice prachu při práci se sbíječkou.

Na CT plic byly patrné oboustranné difúzní intersticiální změny charakteru „crazy paving“ s hilovou lymfadenopatií a několika zánětlivými kondenzacemi (obr. 1). Na EKG byl patrný blok levého Tawarova raménka neznámého stáří. Echokardiografický náález byl normální. Bronchoskopie ukázala difúzní slizniční změny se zpěněnou hlenovou sekrecí, bronchoalveolární laváž derivovala mléčně zkalenou tekutinu. Provedená transbronchiální biopsie zjistila PAS pozitivní hrudkovitý materiál (obr. 2) a potvrdila diagnózu plicní alveolární proteinózy. Protilátky proti GM-CSF nebyly vyšetřeny.

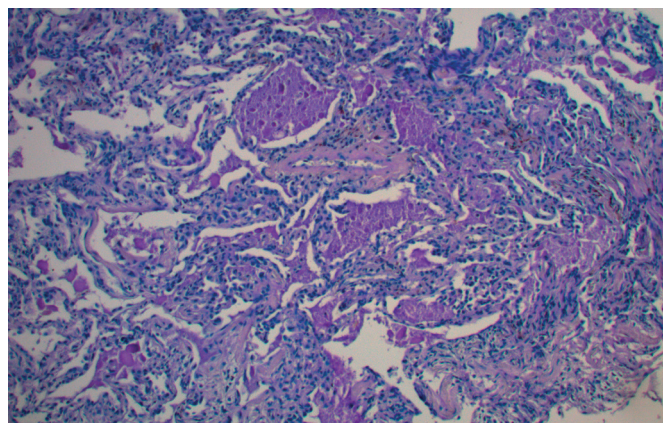
Byla naplánována celoplicní laváž v celkové anestezii. Dva týdny před plánovanou laváží se stav komplikoval pneumonií, pacient byl empiricky léčen ciprofloxacinem, piperacilinem/tazobaktamem a flukonazolem. Postupně byla vysazena imunosupresivní léčba kortikoidy nasazená jako terapeutický pokus před určením správné diagnózy. Po vyléčení plicního infektu byla za pokračující léčby antibiotiky provedena celoplicní laváž. V době plánované plicní laváže byl pacient klidově dušný, závislý na kyslíkové léčbě (SpO_2 bylo 90 % při oxygenoterapii průtokem 3 l/min, 83 % na vzduchu). Riziko hypoxemie při ventilaci jedné plíce během laváže bylo zhodnoceno jako příliš vysoké a z toho důvodu jsme se rozhodli provést výkon za podpory mimotělní veno-veno-venózní membránové oxygenace (VV ECMO). Předpokládali jsme, že mimotělní oxygenace také umožní provést sekvenční laváž obou plic během jedné procedury.

Pacientovy dýchací cesty byly po úvodu do anestezie zajištěny tracheální intubací, byl zaveden vstup do centrálního žilního řečiště a do arterie. Poté byly zavedeny kanyly pro ECMO cestou pravé jugulární žíly

Obr. 1. CT plic před léčbou s difúzními intersticiálními změnami charakteru „crazy paving“



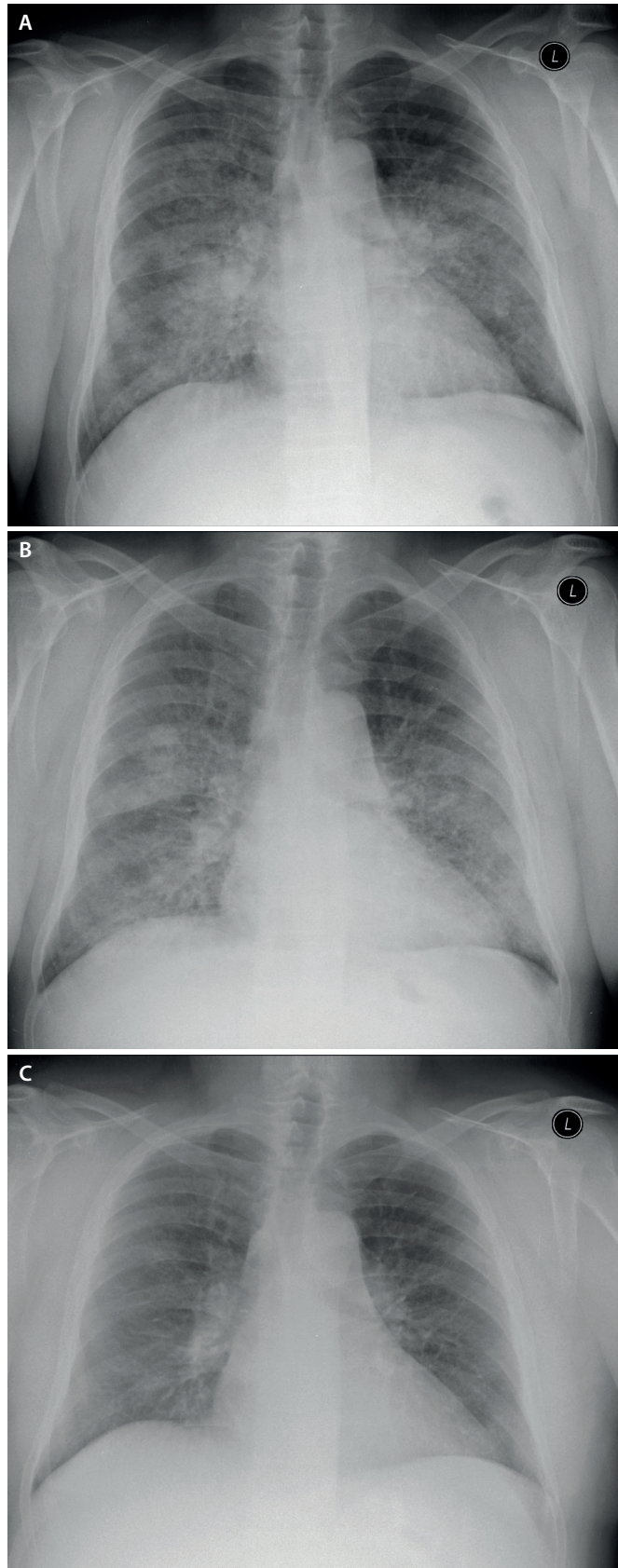
Obr. 2. Plicní alveoly vyplněné PAS pozitivním materiálem, zvětšeno 100×



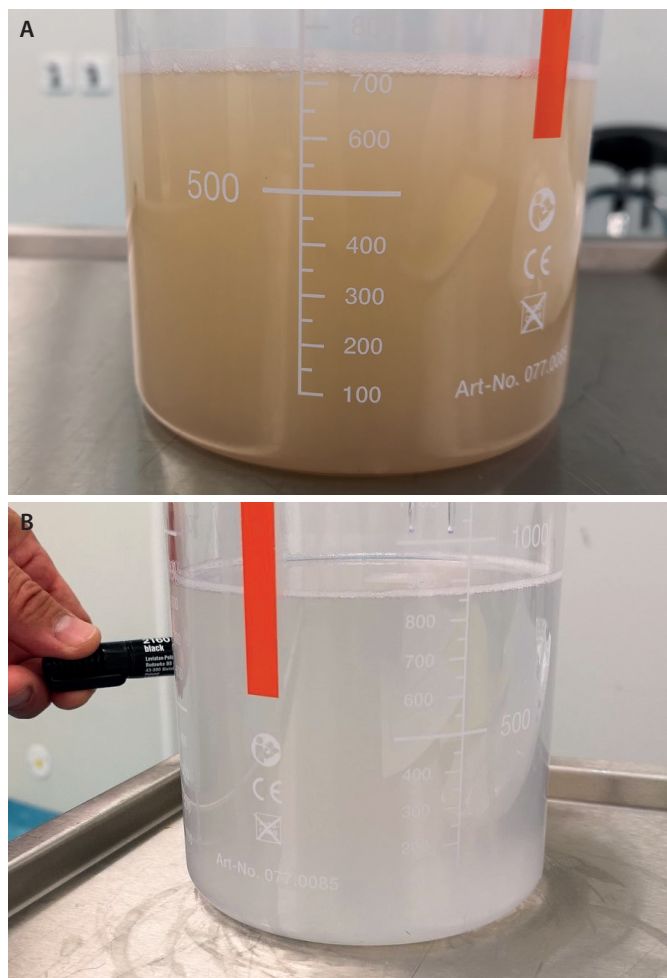
(návratová kanyla, 17 Fr, 15 cm) a pravé femorální žíly (drenážní kanyla, 21 Fr, 38 cm). Poloha konců kanyl byla ověřena jícnovou echokardiografií. Anestezie byla udržována sufentanilem a propofolem, myorelaxace cisatrakuriem, antikoagulace heparinem k ACT 150–200 s. Po spuštění mimotělní oxygenace byla provedena selektivní intubace levostrannou biluminální kanylou velikosti 41, bronchoskopicky ověřena poloha kanyly a otestována těsnost při 50 mbar. Laváž byla prováděna v horizontální poloze na zádech fyziologickým roztokem ohřátým na 37 °C v dávkách po 1000 ml. Fyziologický roztok byl do plic napouštěn během 2 minut gravitačním spádem 30 cm H₂O za poklepové masáže hrudníku a vypouštěn pasivně gravitačním spádem. Celkový objem laváže byl 24 l pro levou plic a 27 l pro plic pravou. Zpočátku byla výplachová tekutina kalná, béžové barvy, laváž byla opakována až do vyčerení do mírné opalescence (obr. 3). Během laváže levé plice byla pravá plice řízeně ventilována objemem 300 ml, PEEP 5 mbar, Pplat 20 mbar, FiO₂ 50 %, průtok krve oxygenátorem byl 3,0 l/min. Po ukončení laváže levé plice byl zvýšen průtok oxygenátorem na 3,4 l/min, byl proveden rekrutment manévru a zahájena ventilace levé plice (Pplat 30 mbar, PEEP 20, FiO₂ 0,5). Plicní poddajnost bezprostředně po proplachu byla velmi nízká (5 ml/mbar), během 60 minut se upravila na původní hodnoty okolo 20 ml/mbar. Po ukončení laváže levé plice byla stejným způsobem provedena laváž plice pravé. Po dokončení laváže pravé plice byl proveden její rekrutment a byla zahájena ventilace obou plic. Za 30 minut od ukončení laváže byla dostatečně obnovena funkce plic (Vte 550 ml, Pplat 30, PEEP 12,

FiO₂ 0,6, SpO₂ 95 %), byla ukončena mimotělní oxygenace a extrahovány kanyly. Peroperačně nedošlo k hypoxii, během anestezie byla podávána infuze noradrenalinu k udržení cílového krevního tlaku. Během laváže se vstřebalo 1300 ml fyziologického roztoku, dalších 800 ml fyziologického roztoku bylo použito jako priming mimotělního oběhu a došlo ke klinic-

Obr. 4. RTG snímky plic před léčbou, po 1. a po 2. laváži



Obr. 3. Výplachová tekutina na začátku a konci procedury



Tab. 1. Vývoj krevních plynů a spirometrických výsledků během léčby

	SaO ₂ [%]	paO ₂ [kPa]	paCO ₂ [kPa]	Celková plicní kapacita [% náležité hodnoty]	Transferfaktor pro CO [% náležité hodnoty]
Před 1. laváží	83	7,3	4,7	49	39
Před 2. laváží	89	7,5	4,6	69	29
3 měsíce po 2. laváži	96	10,5	4,2	80	69

ky nevýznamnému vzestupu sérové hladiny chloridového aniontu ze 106 mmol/l na 114 mmol/l. Celková doba výkonu byla 8 hodin 30 minut, mimotělní oxygenace trvala 5 hodin, po 14 hodinách od ukončení výkonu byl pacient nekomplikovaně extubován.

5 dní po provedení laváže došlo ke zhoršení respirační insuficience v důsledku pneumonie, byl nasazen empiricky meropenem a cíleně vorikonazol při opakovaném záchytu *Aspergillus species* v bronchiálním aspirátu. 30 dní po provedení laváže byl pacient propuštěn do domácí péče bez potřeby oxygenoterapie.

Měsíc od propuštění byl při kontrole konstatován nedostatečný efekt léčby a byla indikována další celoplicní laváž. Pacient po první laváži omezil kouření, nicméně s ním nepřestal úplně. Subjektivně se cítil „o trochu lépe“ než před laváží. Na CT plic byla patrná mírná regrese intersticiálních změn, významná regrese mediastinální lymfadenopatie, vymizely původní zánětlivé kondenzace a objevily se tři nové. Pro nedostatečný efekt byla indikována další celoplicní laváž.

Druhá procedura byla provedena 85 dní po první stejným způsobem, bylo použito celkem 23 litrů fyziologického roztoku pro levou plíci a 26,5 litrů pro pravou. Celková doba výkonu byla 7 hodin. 16 hodin po ukončení laváže byl pacient extubován. 10 dní po výkonu byl propuštěn.

Při kontrole 3 měsíce po poslední laváži došlo k významnému ústupu potíží, pacient byl dušný jen při rychlé chůzi do schodů, schopen běžných činností i návratu do práce. Hodnoty krevních plynů se normalizovaly, spirometrie ukázala již jen lehkou restriktivní poruchu (tab. 1). Na RTG byla patrná regrese difuzního zastření i ložiskových změn (rentgenové snímky plic v průběhu léčby jsou na obr. 4). Pacient po druhé laváži zanechal kouření.

Diskuze

Celoplicní laváž je zlatým standardem léčby plicní alveolární proteinózy. U části pacientů respirační selhání neumožňuje bezpečnou

jednostrannou plicní ventilaci a v těchto selektovaných případech je možné provést výkon za podpory mimotělní oxygenace [2, 5]. První publikovaný případ úspěšné léčby celoplicní laváží s podporou ECMO byl v roce 1984 [6] a od té doby bylo publikováno 25 kazuistik nebo souborů kazuistik [7]. Vzhledem k nízké incidenci onemocnění jde tedy o velmi ojediněle prováděný postup. V naprosté většině publikovaných případů se jednalo o pacienty s těžkým hypoxemickým respiračním selháním vylučujícím provedení celoplicní laváže standardním způsobem. V případě námi prezentované kazuistiky se jedná o pacienta z tzv. „šedé zóny“. Respirační selhání nedosahovalo tíže vyžadující umělou plicní ventilaci, pacient byl stabilizován na oxygenoterapii. Nejednalo se tedy o extrémní respirační selhání zjevně znemožňující provedení celoplicní laváže za jednostranné plicní ventilace, nicméně riziko závažné periprocedurální hypoxemie a následné tkáňové hypoxie bylo vyhodnoceno jako vysoké a přesahující rizika spojená s použitím mimotělní oxygenace. Na rozdíl od jiných výkonů prováděných při jednostranné plicní ventilaci není v případě celoplicní laváže možné dostatečně rychle řešit periprocedurálně vzniklou závažnou hypoxemii ukončením jednostranné ventilace, neboť lavážovaná plíce není schopna i přes ukončení procedury ještě několik desítek minut plnit svoji okysličovací funkci. Domníváme se tedy, že se stoupající dostupností a bezpečností metod mimotělní podpory ventilace je vhodné zvážit jejich elektivní použití i v situacích, kde by bylo možné provést celoplicní laváž jen za pomoci jednostranné ventilace, nicméně s významným rizikem komplikací v důsledku hypoxie. Objektivní kritéria pro rozhodnutí neexistují, je tedy nutné individuálně zvážit rizika a přínosy použití mimotělní oxygenace. V úvahu je třeba vzít také fakt, že mimotělní oxygenace umožňuje provést laváž obou plic během jedné procedury a tím významně zkrátit čas léčby. Nevýhodou tohoto přístupu jsou kromě rizik spojených s kanylací a mimotělním oběhem i vyšší finanční náklady.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. PR je autorem úvodu, JB je autorem popisu případu a diskuze. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** Autoři děkují MUDr. Martinu Čaganovi, MIAC, za obrazy z patologického vyšetření biopsovaného materiálu, MUDr. Danielu Doležalovi za snímky lavážové tekutiny a cenné připomínky k textu.

LITERATURA

- Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary Alveolar Proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 215–235. doi:10.1164/rccm.2109105.
- Campo I, Luisetti M, Griese M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters J, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. Orphanet J Rare Dis. 2016; 11: 115. doi:10.1186/s13023-016-0497-9.
- Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, et al. Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis. Respir Med. 2012; 106: 284–293. doi:10.1016/j.rmed.2011. 10. 019.
- Greenhill SR, Kotton DN. Pulmonary alveolar proteinosis: a bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. Chest. 2009; 136: 571–577. doi:10.1378/chest.08-2943.
- Vymazal T, Krecmerova M. Respiratory Strategies and Airway Management in Patients with Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Review. Biomed Res Int. 2015; 2015: 1–5. doi:10.1155/2015/639543.
- Zapol WM, Wilson R, Hales C, Fish D, Castorena G, Hilgenberg A, et al. Venovenous bypass with a membrane lung to support bilateral lung lavage. JAMA. 1984; 251: 3269–3271. doi:10.1001/jama.1984.03340480051028.
- Krecmerova M, Mosna F, Bicek V, Petrik F, Grandcourtova A, Lekes M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support repeated whole-lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis in life threatening dyspnea – a case report. BMC Anesthesiol. 2015; 15: 173. doi:10.1186/s12871-015-0152-3.