



## Olgu Sunumu

# Bronkoalveoler Lavaj Sonrası ARDS Gelişen Pulmoner Alveoler Proteinozisli Hasta

Seda SANCAK\*, Sait KARAKURT\*\*, Berrin BAĞCI CEYHAN\*\*, Turgay ÇELİKEL\*\*

\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

\*\* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı, İSTANBUL

### *Development of ARDS After Bronchoalveolar Lavage Which We Applied in a Patient with Pulmonary Alveolar Proteinosis*

**Key Words:** Pulmonary alveolar proteinosis, Bronchoalveolar lavage, ARDS.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner alveoler proteinozis, Bronkoalveoler lavaj, ARDS.

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP), bazı hastalıklara sekonder olarak gelişebileceği gibi primer olarak da ortaya çıkabilen alveol boşluklarının proteinden ve yağdan meydana gelmiş periyodik asit-“schiff” pozitif bir madde (sürfaktan) ile dolması ile karakterize, daha çok orta yaş grubundaki erkeklerde görülen (erkek/kadın= 4/1), nadir (insidans 1/100.000) bir hastalıktır<sup>[1,2]</sup>. Hemen bütün hastalarda giderek ilerleyen egzersiz dispnesi ve kuru öksürük vardır. Solunum fonksiyon testi (SFT)'nde restriksiyon saptanır. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısının süt görünümünde olması, bilgisayarlı tomografi (BT)'de tipik görünüm (çoğunlukla retiküler interstisyel opasiteler, interlobüler septal kalınlaşmalar, yama tarzında santral ya da periferik dağılımlı buzlu cam gö-

rünümü) ve diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle PAP tanısı konmaktadır. Bu hastalarda, makrofajların fagositoz kapasitelerinde azalma olduğu ve bu nedenle de alveollerde sürfaktan biriktiği bildirilmektedir<sup>[3,4]</sup>. Genel anestezi altında yapılan BAL ile alveollerde biriken maddenin yıkanarak çıkarılması en etkin tedavi yöntemidir<sup>[5]</sup>. Literatürde, bildiğimiz kadarıyla, BAL sonrasında gelişebilen komplikasyonlar arasında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) bildirilmemiştir.

Bu yazıda, BAL sonrasında ARDS gelişen bir PAP olgusu sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Otuzsekiz yaşındaki bayan hasta, üç aydır olan, son dönemde ise minimal eforda bile kı-

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Sait KARAKURT

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Anabilim Dalı, İSTANBUL  
e-mail: saitkarakurt@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 23.07.2002

Makalenin Kabul Tarihi: 14.05.2004

sıtlanmaya yol açan ilerleyici nefes darlığı nedeniyle başvurmuştu. Ateş tarif etmiyordu, az miktarda beyazımsı sarı balgam dışında yakınmasıydı. Özgeçmişinde 16 yaşında bronşektazi nedeniyle sol alt lobektomi, 20 yaşında akciğer tüberkülozu, üç yıldır olan hipotiroidisi vardı. Soy geçmişinde özellik saptanmadı. Allerji anamnezi saptanmadı. Sigara ve alkol hiç kullanmamış olan hasta, banka memuru olarak çalışmaktaydı. Fizik muayenesinde oda havasında santral siyanozu ve her iki akciğer 1/2 alt alanlarında ince kesintili ek sesler ve yaygın fakat seyrek kaba kesintili ek ses dışında anormal bulgu saptanmadı.

Akciğer grafisinde her iki akciğer orta ve alt alanlarda solda daha belirgin, hava bronkogramı içeren, homojen olmayan infiltrasyon saptandı. Hemogram, sedimentasyon, idrar tahlili ve biyokimya incelemeleri normal bulundu. İnterstitiyel akciğer hastalığı açısından istenen romatolojik testleri (ANA, c-ANCA, p-ANCA, antiglomerül bazal membran antikoru) de normal bulundu. SFT'de restriktif tipte soluma kısıtlılığı (FVC beklenenin %48'i), DLCO'da azalma (beklenenin %42'si), ince kesitli akciğer BT'sinde de solda daha belirgin olmak üzere sol akciğer lingula ve alt lobda, sağ akciğer orta ve alt loblarda buzlu cam görünümü ve interlobüller septal kalınlaşmalar saptandı, mediastinal lenfadenopatisi yoktu.

Hastanın, bronkoskopisinde bronş sisteminde patoloji saptanmadı, BAL sıvısı ise süt gibi beyaz görünümündeydi. BAL sıvısının ve açık akciğer biyopsisinin ışık mikroskobu ile incelenmesinde alveol içinde biriken PAS pozitif madde görüldü, interstitiyel hastalığı düşündürecek bulgulara rastlanmadı. Doku örneğinin elektron mikroskopisi ile incelenmesiyle de lameller yapı gösteren sürfaktan saptandı. Bu verilerin ışığında PAP'a yol açabilecek bir et-

yoloji de saptanamayan hastaya, 1998 yılında primer PAP tanısı konuldu ve ardından hipoksemik ve günlük yaşamını etkileyecek derecede semptomatik olduğu için ilk BAL'ı yapıldı.

Dört yılda üç kez tutulumunun daha yoğun olduğu sol akciğerine genel anestezi altında, her seferinde yaklaşık 30 L vücut sıcaklığına kadar ısıtılmış serum fizyolojik ile BAL yapıldı. BAL sırasında 650 ± 230 mL sıvı akciğerlerde kaldı. Her seferinde bir gün mekanik ventilatör desteği sonrasında hasta ekstübe edildi ve O<sub>2</sub> gereksinmesi olmadı. BAL yapılma nedeni, her defasında hastanın oda havasında PaO<sub>2</sub> değerinin 60 mmHg'nın altında olması ve sürekli O<sub>2</sub> kullanma gereksinmesinin ortaya çıkması ile birlikte sosyal ve çalışma hayatının bozulmasına yol açan fiziksel eforundaki aşırı kısıtlanmaydı (Tablo 1). Kırkbeş gün süreli granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) uygulamasından da yanıt alınmadı.

Hastaya, nefes darlığında artma, hipoksemi (oda havasında PaO<sub>2</sub> 50 mmHg), SFT'de restriksiyonda kötüleşme (FVC beklenenin %40'ı) ve akciğer BT'sinde artan infiltrasyon nedeniyle genel anestezi altında dördüncü kez BAL yapıldı (Tablo 1). Selektif olarak sol ana bronşü entübe edilerek, 28 L vücut sıcaklığına kadar ısıtılmış serum fizyolojik ile sol akciğer lavajı yapılan ve 4 L lavaj sıvısı içeride kalan hasta işlem sonrası yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne takip amacıyla yatırıldı. FiO<sub>2</sub> %21, 15 cmH<sub>2</sub>O basınç desteği (PSV= Pressure support ventilation), PEEP (pozitif ekspirasyon sonu basıncı) 5 cmH<sub>2</sub>O, V<sub>T</sub> (tidal volüm) 7 mL/kg (450 mL) ile senkronize intermittan zorunlu ventilasyon (SIMV) modunda (back up solunum desteği 10/dakika) mekanik ventilatöre bağlandı. Solunum sayısı 20/dakika ve arter kan gazında pH 7.35, PaCO<sub>2</sub> 39 mmHg, PaO<sub>2</sub> 78.7 mmHg, O<sub>2</sub> satürasyonu %94.6 idi. Santral venöz basınç

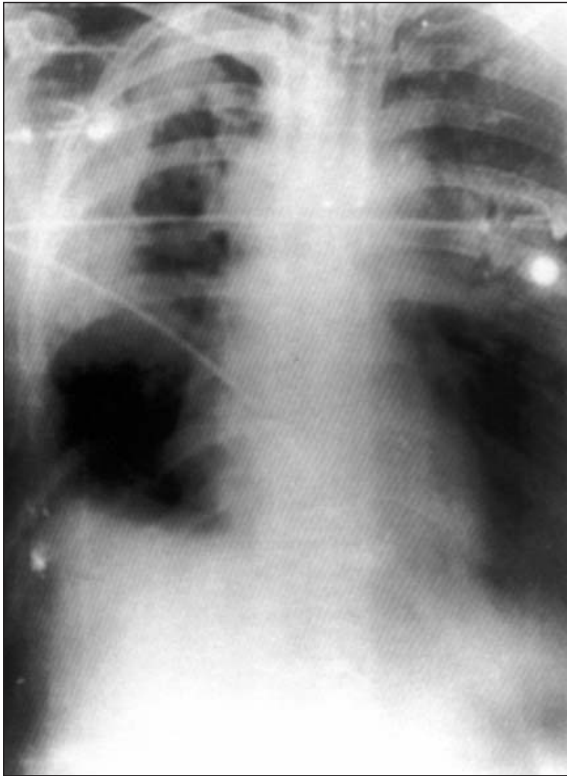
**Tablo 1. Hastanın daha önceki BAL uygulamaları ve solunum fonksiyon testi değerleri ile entübasyon süreleri.**

	26.06.1998		26.11.1999		22.01.2001		18.09.2001	
	1. BAL		2. BAL		3. BAL		4. BAL	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
FVC (% beklenen)	%48	%60	%46	%51	%36	%43	%37	%46
FEV <sub>1</sub> (% beklenen)	%50	%63	%48	%51	%42	%49	%41	%44
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	61.7	67.7	65.6	73.9	71.2	67.7	40	84.9
Entübasyon süresi	1 gün		1 gün		1 gün		7 gün	

(SVP) 15 cmH<sub>2</sub>O ölçüldü. Furosemid infüzyonu ile iki günde 3200 cc negatifte kalan hastanın SVP'si 10 cmH<sub>2</sub>O'ya kadar düşürüldü. Bu dönemde mekanik ventilatör desteği, spontan solunumda 10 cmH<sub>2</sub>O basınç desteği ve 5 cmH<sub>2</sub>O PEEP alacak düzeye kadar azaltıldı. Hastaya BAL öncesi profilaktik olarak ampisilin-sulbaktam 4 x 1.5 g/gün dozunda başlandı.

YBÜ'deki ikinci gün 38.1°C ateşi saptandı. Lökositöz, sekresyonlarında artış ya da pürülans saptanmadı, derin trakeal aspirasyon ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Ateş üçüncü gün düştü. Ek antibiyotik almadı.

YBÜ'deki üçüncü gününde, hastanın ekstübasyonu planlanırken bronkokonstrüksiyonu gelişti. Solunum sayısı dakikada 40'a yükseldi, paradoksal solunum ve interkostal çekilmeler gözlemlendi. Bilateral sibilan ronkus ve ince raller duyulan hastanın FiO<sub>2</sub>'si %80 iken, arter kan gazı incelenmesinde pH 7.096, PaCO<sub>2</sub> 98.5 mmHg ve PaO<sub>2</sub> 60 mmHg olarak ölçüldü. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 75 olan hastanın akciğer grafisinde bilateral yaygın alveoler yoğunluk artışları saptandı (Resim 1). Swan-Ganz kateteri takılmadı. Ajitasyonları gelişen, solunum sı-



Resim 1. Her iki akciğer alanında yaygın interstisyum ve akciğer ödemi.

kıntısı mekanik ventilatör desteğinin arttırılmasına rağmen giderilemeyen hasta, midazolom ve vekuronium bromid ile sedatize ve paralizasyonu edilerek kontrollü mekanik ventilasyon modunda takibe alındı. PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O'ya kadar yükseltildi, 400 mL V<sub>T</sub> (7 mL/kg) verildi. Maksimum hava yolu basıncı en fazla 30 cmH<sub>2</sub>O, plato basınç ise 28 cmH<sub>2</sub>O oldu. İki günlük takipten sonra SIMV + PSV moduna alınan hasta, daha sonra da volüm ve basınç desteği azaltılarak lavaj sonrası yedinci günde ekstübe edildi (Resim 2). Bu dönem içinde hastada ateş ya da hipotermi saptanmadı, lökosit sayısı normal bulundu ve hemoglobin düzeylerinde değişiklik olmadı. Biyokimya incelemeleri (protein, albumin, karaciğer fonksiyon testleri, aPTT, PT, renal fonksiyon testleri ve elektrolitler) normal bulundu. Hastaya antibiyotik kullanılmadı. Yaygın bronkospazmı nedeniyle salbutamol 2.5 mg nebül 24 x 1, ipratropium bromid 0.5 mg/mL nebül 12 x 1, flutikazon 2 mg nebül 2 x 2 başlandı ve klinik kontrol altına alındıktan sonra dozlar azaltıldı.

#### TARTIŞMA

Bilindiği gibi ARDS tanı kriterleri olarak; bilateral pulmoner infiltrasyon, pulmoner arter "wedge" basıncının normal olması (< 18 mmHg) ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100 olması kullanılmaktadır<sup>[6]</sup>. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon olması, %80 O<sub>2</sub> ile PaO<sub>2</sub>'nin 60 mmHg saptanması, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının 75 (< 100) bulunması ve SVP'sinin 10 cmH<sub>2</sub>O olması nedeniyle diğer ayırıcı tanılardan uzaklaşıldı. Hastaya pulmoner arter kateteri konmamasına rağmen, lavaj



Resim 2. Ekstübasyon sonrası akciğer grafisinde belirgin düzelme saptandı.

sonrasında oksijen gereksinmesinin artmayışı, özgeçmişinde kalp hastalığı olmaması, fizik muayenede kalp yetersizliği ile ilgili bulguların yokluğu, akciğer grafisinde difüz iki taraflı infiltrasyon gelişirken pulmoner venöz hipertansiyon bulgularının olmaması, YBÜ'de sıvı dengesinin negatifte tutulması sonrasında hastada gelişen bu tablonun kalple ilgili bir patolojiye bağlı olmadığını düşündürmektedir. Bu nedenlerle, hastada gelişen klinik tablonun ARDS'ye bağlı olduğu düşünüldü. Bu olgunun sunulmasının nedeni ve önemi, PAP tedavisinde BAL uygulaması sonrasında ARDS gelişen bildiğimiz kadarıyla literatürde bildirilen ilk olgu olmasıdır.

Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda görülebilecek komplikasyonlardan biri de barotrauma ve volüttramadır<sup>[7,8]</sup>. Bu durumda, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında alveollerin açılıp kapanması mekanik etkiyle inflamasyona neden olmakta ve ARDS'ye benzeyen bir klinik tabloya neden olabilmektedir<sup>[9,10]</sup>. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için düşük tidal volüm kullanılması ve hava yolu plato basıncının 35 cmH<sub>2</sub>O'nun altında tutulması önerilmektedir<sup>[11]</sup>. Hastamıza uygulanan mekanik ventilasyonda 7 mL/kg V<sub>T</sub> uygulanmış ve hava yolu zirve ve plato basınçları 35 cmH<sub>2</sub>O'yu geçmemiştir. Bu nedenle gelişen olayın mekanik ventilatöre bağlı olma olasılığı düşüktür.

BAL'dan hemen sonraki günlerde PAP'a bağlı kötüleşme literatürde bildirilmemiştir. BAL sonrası FiO<sub>2</sub>'nin %21 olması ve ARDS destek tedavisi ile zamanla, artan O<sub>2</sub> gereksinmesinin düzelmesi de PAP'a bağlı bir kötüleşme olmadığını desteklemektedir.

PAP'da spontan remisyon %10-25 olarak bildirilmektedir ve sekonder PAP'da daha fazla rastlanmaktadır<sup>[12,13]</sup>. Sekonder PAP'da nedenin giderilmesi tedavinin başarısını artırırken, primer PAP'lı hastalar ise genellikle akciğer transplantasyonuna gitmektedirler<sup>[12]</sup>. Beş yıllık sağkalım %87-92 arasında değişmektedir<sup>[13]</sup>. PAP'a bağlı solunum yetersizliği ile ölüm oranının %10-15 olduğu bildirilmektedir<sup>[13]</sup>. PAP'a bağlı ölümlerin ilk bir yıldan sonra seyrekleştiği belirtilmektedir<sup>[13]</sup>. Bu hastalarda, nokardiya başta olmak üzere fırsatçı infeksiyonlar başlıca komplikasyonlardan ve ölüm nedenlerindedir<sup>[12,13]</sup>.

PAP tedavisinde en etkin yöntemin BAL olduğu belirtilmektedir<sup>[5,13]</sup>. BAL'ın etkinliği %60 dolayındadır<sup>[14]</sup>. Bazı hastalarda bir ya da iki BAL yeterli olurken, hastaların %15'ine altı ayda bir ya da yıllık BAL yapılmasının gerektiği, hastaların %10'unun ise BAL'a iyi yanıt vermediği bildirilmektedir<sup>[12,14]</sup>. BAL sıklığının takip süresi uzadıkça arttığı ve bir yıldan daha fazla izlenen hastaların %66'sına median 37. ayda ikinci kez BAL'ın yapıldığı bildirilmektedir<sup>[13]</sup>. Bizim hastamızda da BAL'lar arasında geçen süre ortalama 406 ± 148 gün olmuş ve BAL gereksinimi için geçen süre yaklaşık dört yıllık takip süresinde giderek kısalmıştır. İlk iki BAL arasındaki süre 545 gün iken, üçüncü ve dördüncü BAL'lar arasındaki süre 250 gündür ve hasta BAL'ın sık yapılması gereken hasta grubunda yer almaktadır. PAP'lı hastaların BAL'ı genellikle iyi tolere ettiği nadiren de hidropnömotoraks, bronkospazm, pnömoni (özellikle fırsatçı infeksiyon etkenleri) görüldüğü bildirilmektedir<sup>[15]</sup>. BAL sırasında kalp durması sonucunda ölüm de bildirilmiştir<sup>[16]</sup>.

BAL işlemi sonrasında ateş olabileceği, akciğer grafisinde geçici yoğunluk artışlarının görülebileceği ve bu bulguların sıklık ve süresinin kullanılan BAL sıvısının miktarı ve BAL yapılan akciğer alanının genişliği ile orantılı olduğu bilinmektedir<sup>[17-20]</sup>. Bu komplikasyonlar da, BAL sıvısının neden olduğu inflamatuvar yanıtla bağlanmaktadır<sup>[20]</sup>. Sunulan olguda da ilk iki BAL sırasında 24 saatte düzelen en fazla 38.2°C'ye yükselen, en son yapılan BAL sonrasında da 38.1°C'ye ulaşan ateşleri saptandı. Tüm bir akciğer alanının yıkandığı ve büyük hacimlerde sıvının kullanıldığı PAP'lı olgularda BAL'a bağlı inflamatuvar bir reaksiyonun başlayabileceği öngörülebilir. Bu reaksiyon erken ve geçici olabileceği gibi, belli bir latent dönem sonrasında ARDS'ye neden olabilecek bir inflamasyonu da başlatabilir. İnfeksiyonun gösterilemediği, hipokseminin başlatıcı faktör olarak olmadığı bu olguda BAL sıvısının etkisiyle gelişen ve solunum yetersizliğine yol açan inflamatuvar reaksiyon en mantıklı açıklama gibi görünmektedir. Hastanın profilaktik olarak ampisilin-sulbaktam kullanması nedeniyle infeksiyonu dışlamak mümkün değildir. Fakat ateşin antibiyotik tedavisi altında gelişmesi, lökositoz olmaması, entübasyon tüpünden gelen sekresyonlarında artış ya da pürülasyon



yon olmaması, kültürlerde üreme olmaması infeksiyon olasılığını uzaklaştırmaktadır. Bu nedenle ARDS gelişiminde infeksiyonun rolünün olmadığı düşünülmektedir.

Hastaların yaklaşık ancak yarısının, 5 µg/kg/gün dozunda subkütan verilen GM-CSF tedavisinden yararlandığı ve bu oranın BAL'ın etkinliğinden daha düşük olduğu bildirilmektedir<sup>[13]</sup>. GM-CSF tedavisine yanıtı değerlendirmek için gerekli süre tartışmalıdır ve henüz beş yıl izlenmiş hasta grubu bulunmamaktadır<sup>[12]</sup>. GM-CSF tedavisi ile üç ayda tam remisyonda edilen hastalar bildirilmektedir<sup>[21]</sup>. Bizim hastamızda ise 1.5 ay süreyle uygulanan GM-CSF tedavisinin etkili olmaması nedeniyle reseptör ya da makrofaj düzeyinde GM-CSF'nin etkisinin çıkmasını etkileyecek olası bir patoloji düşünülebilir. Hastada anti-GM-CSF antikolarına ise bakılmamıştır.

PAP olgularında BAL sonrasında ARDS gibi yaşamı tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlar gelişebileceğinden bu hastaların işlem sonrasında yakından takip edilmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA, Diners DE, Marsh HM. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: Experiences with 34 cases and a review. *Mayo Clin Proc* 1987;62:499-518.
- Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis. A review and update. *Chest* 1997;111:460-6.
- Murch CR, Carr DH. Computed tomography appearances of pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Radio* 1989;40:240-3.
- Golde DW, Territo M, Finley TN, Cline MJ. Defective lung macrophages in pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Intern Med* 1976;85:304-9.
- Wasserman K, Mason GR. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. USA: Saunders, 1994:1933-46.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham GL, et al. and the Consensus Committee: The American-European-Census Conference on ARDS: Definition, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP, et al. Adverse effects of large tidal volumes and low PEEP in canine asid aspiration. *Am Rev Respir* 1990;142:311-5.
- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced injury. In: Tobin MJ (ed). *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994:793-811.
- Kacmarec RM, Chiche JD. Lung protective ventilatory strategies for ARDS-the data are convincing! (editorial). *Respir Care* 1998;43:724-7.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for the acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- Whitehead T, Slutsky AS. The pulmonary physician in critical care. 7: Ventilator-induced lung injury. *Thorax* 2002;57:635-47.
- Karlman K, Kylstra JA, Spook A. Pulmonary alveolar proteinosis: Prospective clinical experience in 23 patients for 15 years. *Lung* 1984;162:223-31.
- Seymour JF, Presneil JJ. Pulmonary alveolar proteinosis, progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-35.
- Shah PL, Hansel D, Lawson PR. Pulmonary alveolar proteinosis: Clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000;55:67-77.
- Costabel U, Guzman J. Alveolar proteinosis. In: Olivieri D, Du Bois RM (eds). *Interstitial Lung Disease*. European Respiratory Monograph 14. 1<sup>st</sup> ed. UK: The Charlesworth Group, 2000;5:194-205.
- Bhagwat AG, Wentworth P, Conen PE. Observation on the relationship of desquamative interstitial pneumonia and pulmonary alveolar proteinosis in childhood: A pathologic and experimental study. *Chest* 1970;58:326-32.
- Gurney JV, Harrison WC, Sears K, Robbins RA, Dobry CA, Rennard SI. Bronchoalveolar lavage: Radiographic manifestation. *Radiology* 1987;163:71-4.
- Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:250-63.
- Pingleton SR, Harrison GF, Stechschulte DJ, Weselius LJ, Kerby GR, Ruth WE. Effect of location, pH, and temperature of instillate in bronchoalveolar lavage in normal volunteer. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:1035-7.
- Helmerts RA, Pisani RJ. Bronchoalveolar lavage. In: Prakash UBS (ed). *Bronchoscopy*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Raven Press, 1984:155-82.
- Barracough RM, Gillies AJ. Pulmonary alveolar proteinosis: A complete response to GM-CSF therapy. *Thorax* 2001;56:664-5.