

## Noe å lære av

# En middelaldrende mann med feber, hypoksi og bilaterale lungefortetninger

**Bjørn Aakervik\***

**Anne Naalsund**

anne.naalsund@rikshospitalet.no

**May Brit Lund**

Lungemedisinsk avdeling

**Morten Dragsund**

Anestesiavdelingen

**Steinar Solberg**

Thoraxkirurgisk avdeling

**Trond Mogens Aaløkken**

Radiologisk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

**Per Bakke**

Lungeavdelingen

Haukeland Universitetssjukehus

\* Nåværende adresse:

Medisinsk avdeling

Sykehuset Buskerud Drammen

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 196

Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

En 49 år gammel tidligere frisk mann som hadde røykt ti sigaretter daglig siden han var i 20-årsalderen, fikk akutt feber med temperatur over 41 °C, tung pust, tetthet i brystet og leddsmerter. Primærlegen tolket sykdomsbildet som pneumoni og ga behandling med penicillin. Pasienten ble afebril og symptomene gikk tilbake, men han var fortsatt tungpustet ved fysisk aktivitet, som gange i motbakker og trapper. Han hadde også vedvarende hoste, men ikke ekspektorat. Han ble raskt friskmeldt og gjenopptok sitt arbeid som inspektør/operatør ved en elektrolysefabrikk. Det ble ikke tatt røntgen thorax.

Det kliniske bildet var vel forenlig med pneumoni, og det var derfor rimelig å starte antibiotikabehandling med penicillin. Mannen ble frisk og arbeidsfør, men hadde vedvarende hoste og funksjonsdyspné. Hos en person som har røykt i mange år og utvikler persisterende luftveissymptomer etter en pneumoni, bør det tas røntgen thorax for å utelukke lungetumor som bakenforliggende årsak.

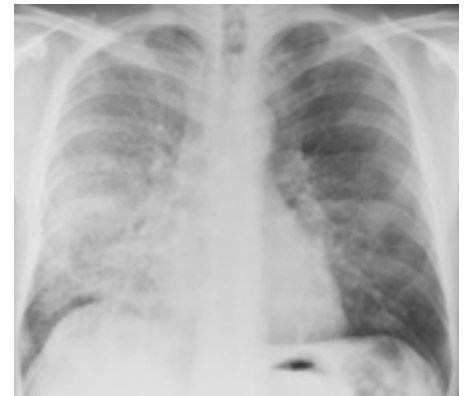
Fem og ti uker etter første sykdomsepisode fikk pasienten på ny akutte symptomer med feber, dyspné og produktiv hoste. Begge ganger fikk han antibiotikabehandling med god effekt, men han ble ikke helt symptomfri. Da han for fjerde gang fikk symptomer og tegn på nedre luftveisinfeksjon, ble han innlagt i sykehus. Røntgen thorax viste flekkevist utbredte alveolære fortetninger med perihilær dominans i begge lunger. Det var mest uttalt på høyre side, men uten luftbronkogrammer, som ofte ses ved lobære pneumonier (fig 1). Høyoppløselig computertomografi (high-resolution computer tomography, HR-CT) av thorax viste diffuse bilaterale symmetriske fortetninger, mest uttalt på høyre side, med en blanding av konsoliderte fortetninger og mattglassforandringer. Dessuten var det fortykkede interlobulære septa i karakteristisk polygonalt mønster (fig 2). Bortsett fra forhøyet laktatdehydrogenase (LDH) på 397 E/l (normalt 105–205 E/l) var alle blodprøver normale, inklusive infeksjonsvariabler. Han hadde hypoksemi med  $pO_2(a)$  8,4 kPa,  $pCO_2(a)$  4,4 kPa, pH 7,49,  $O_2$ -saturasjon 94%. EKG var normalt. Spirometri viste forsert vitalkapasitet (FVK) 4,1 l (91% av forventet), forsert ekspiratorisk volum i 1. sekund ( $FEV_1$ ) 3,6 l (97% av forventet) og  $FEV_1/FVK$ -ratio 0,88. Lungens transferfaktor for CO (TLCO) var 5,4 SI-enheter (52% av forventet), korrigert for alveolærvolum (VA) 1,0 SI-enheter (70% av forventet). Totalt lungevolum (TLV) var 5,9 l (84% av forventet), hvorav residualvolum (RV) 1,7 l (80% av forventet). Ved seks minutters gangtest forflyttet han seg 620 m, men  $O_2$ -saturasjon falt til minimum 77%, hvilket indikerer betydelige forstyrrelser i gassutvekslingen. Pasienten opplyste at han ved regelmessige spirometrikontroller hos bedriftslege hadde hatt en lungekapasitet på omkring 130% av forventet.

Ettersom pasienten tidligere hadde hatt svært god lungefunksjon (ca. 130% av forventet), innebar de aktuelle målingene at det var skjedd en betydelig reduksjon. Det forelå en restriktiv ventilasjonsnedsettelse samt uttalt affeksjon av lungenes gassutveksling. Siden infeksjonsvariablene var normale, mens røntgen thorax viste utbredte fortetninger i begge lunger, var det lite trolig at sykdomsbildet kunne forklares av infeksjon. Det finnes tallrike sykdommer som affiserer lungeparenkymet diffust, og røntgen thorax er i de fleste tilfeller av liten verdi når det gjelder å karakterisere disse tilstandene nær-

mere. I en slik situasjon er HR-CT thorax nyttig med tanke på differensialdiagnostiske overveielser. Bioptisk diagnostikk vil imidlertid som regel være nødvendig i tillegg. Det ble derfor besluttet å gjøre bronkoskopi med transbronkiale lungebiopsier.

I bronkialaspirat ble det påvist rikelige mengder av et melkehvitt materiale som ble farget sterkt rosa med PAS-farging (periodic acid-Schiff). Det ble også sett PAS-positive makrofager. I transbronkiale biopsier var det samme acellulære materialet til stede i alveolene, mens vevet omkring var nærmest normalt.

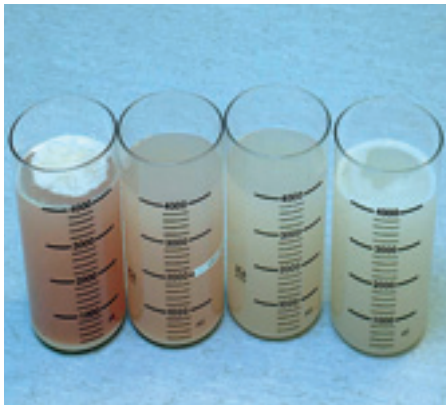
Et slikt patologisk bilde er diagnostisk for alveolær proteinose – også kalt alveolær



**Figur 1** Røntgen thorax tatt før første lungevask viser lungeforandringer flekkevis på begge sider. På høyre side konfluere fortetningene til en ullen, ganske løst mettet fortetning



**Figur 2** HR-CT-bilde (1 mm snittykkelse) tatt før skylling. Særlig i høyre lunge er det et diffust slør av alveolære mattglassfortetninger overprojisert grove, retikulære forandringer som representerer fortykket interlobulært septum (crazy paving). Funnet er karakteristisk for alveolær proteinose. Bildet er fra Haukeland Universitetssjukehus



**Figur 3** Bronkoalveolær skyllevæske fra pasient med alveolær proteinose. Bildet viser de første tre karene med skyllevæske fra pasient som gjennomgår lungevask. I kar nr. 1 (lengst til venstre) er det en uklar væske med proteinrikt bunnfall og skum på toppen. I de to øvrige kar er det gradvis klarere væske med mindre skum og mindre bunnfall. Lungevasken fortsetter til væsken ser klar ut



**Figur 4** Røntgen thorax tatt dagen etter første lungevask viser betydelig tilbakegang av fortetningen på høyre side

lipoproteinose – et sykdomsbilde første gang beskrevet i 1958 (1). Tilstanden er karakterisert ved akkumulasjon av store mengder surfaktantliknende materiale i alveolene. Selv om alveolær proteinose er en sjelden lungesykdom, er det viktig å kjenne til den – fordi den krever en behandling som skiller seg fra alle andre terapiformer ved lungesykdommer, og fordi riktig behandling fører til helbredelse eller i alle fall betydelig bedring av tilstanden i de fleste tilfeller.

Det kliniske bildet er variert (2–6), men majoriteten av pasienter har symptomer i form av økende dyspné ved fysisk aktivitet og hoste. Feber, brystmerter eller hemoptyse kan også forekomme, særlig ved episoder med sekundærinfeksjon, som er en hyppig komplikasjon til denne tilstanden. «Komplett lungevask» (whole lung lavage) er i dag gullstandard i behandlingen, og med slik terapi er prognosen god i de fleste tilfeller (5, 7, 8). Lungevask gjøres sekvensielt via en endobronkial dobbeltlumentube med gjentatte påfyllinger av 1–1,5 l isotont salt-

vann om gangen. Det skylles med store mengder (30–40 l) i hver lunge. Av og til er det tilstrekkelig med én enkelt behandling, men i de fleste tilfeller må behandlingen gjentas, avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad og progrediering.

Pasienten fikk diagnostisert alveolær proteinose ved Haukeland Universitetssjukehus og ble deretter henvist til Rikshospitalet for behandling. De røntgenologiske forandringene var mest uttalt på høyre side, som derfor ble behandlet i første seanse. Praktisk gjennomføring av lungevask krever et vel fungerende tverrfaglig team, der anestesilege med erfaring med énluengeventilasjon er en sentral aktør. Det legges beslag på en operasjonsstue i 4–6 timer per prosedyre.

Det ble startet énluengeventilasjon av venstre lunge og etablert et skyllesystem med monitorering av luftveistrykket under skylling på høyre side. 40 skyllinger à 1 l NaCl 0,9% ble utført. Bistand fra fysioterapeut under prosedyren, ved at hver tømming ble understøttet med manuell perkusjon på thorax, bidro til bedre behandlingseffekt enn det som blir resultatet ved passiv uttømming av skyllevæsken. Det er viktig å holde regnskap med mengde væske instillert i forhold til væskemengde som evakueres. Figur 3 viser utseendet på skyllevæsken i fire av de ti oppsamlingskarene. Fargen var initialt melkeaktig med et rosa skjær, etter hvert dannet det seg et gråhvitt sediment i bunnen av karet. Vaskingen pågikk til skyllevæsken var klarnet og uten sediment. Pasienten var hemodynamisk og respiratorisk stabil under prosedyren, som første gang varte i vel seks timer.

Allerede dagen etter skylling følte pasienten seg bra. Røntgen thorax viste betydelig tilbakegang av fortetningene på høyre side (fig 4). Det ble ikke gjort respirasjonsfysiologiske målinger, men surstoffmetningen var normal. Det var dermed ikke indikasjon for vask av venstre lunge i første omgang.

Forløpet har senere vært svingende. Etter initial symptombedring utviklet pasienten ti måneder senere på nytt økende funksjonsdyspné. Etter en forbigående økning av FVK med 0,5 l og FEV<sub>1</sub> med 0,2 l og en TLCØ-økning til 75% av forventet, viste spirometri nå fall i belgfunksjonen og i tillegg et fall i TLCØ, til 55% av forventet verdi. Røntgen thorax viste tydelig progrediering i fortetningene bilateralt. Blodgassundersøkelse i hvile viste fall i O<sub>2</sub>-tensjonen til pO<sub>2</sub>(a) rundt 9 kPa, og med ytterligere desaturering ved gangtest til 72%. Det ble derfor gjennomført ny lungevask ett år etter at han ble behandlet første gang. På grunn av utbredte forandring i begge lunger ble det denne gang utført vasking av begge med 14 dagers mellomrom, også denne gang med frapperende effekt på symptomene. Senere har imidlertid sykdommen forløpt mer aggressivt – med utvikling av respirasjonssvikt i hvile forut for behandling (minimumsverdi

av pO<sub>2</sub>(a) 5,9 kPa) og med desaturering under gangtest også etter vasking. Han har nå i alt vært til åtte behandlinger – gjennomsnittlig hver fjerde måned, siste gang i desember 2005. Han blir fortsatt skrevet ut til hjemmet dagen etter prosedyren og tar bussen hjem til Vestlandet.

Bortsett fra korte sykmeldingsperioder i forbindelse med innleggelse og behandling i sykehus, samt ved nedre luftveisinfectionsjoner, har han vært i arbeid under hele sykdomsforløpet.

## Diskusjon

Pulmonal alveolær proteinose er en sjelden sykdom, med antatt insidens og prevalens på henholdsvis 0,36 og 3,7 tilfeller per million personer (5, 6). Estimaten baserer seg på få pasienter og er dermed usikre. De fleste pasientene er middelaldrende mannlige røykere (5, 6).

Som hos vår pasient er mer enn 90% av alle tilfeller ervervet og av ukjent etiologi (3–6). Sykdomsprosessen trigges ved at type 2-pneumocytter produserer et protein- og fosfolipidrikt surfaktantliknende materiale som hopper seg opp i alveolene. Hvorvidt opphopningen skyldes produksjonsavvik eller omsetningsavvik er ikke avklart, og mekanismen kan sannsynligvis variere fra pasient til pasient. Makrofagdysfunksjon ser imidlertid ut til å spille en viktig patogenetisk rolle, uavhengig av om tilstanden er sekundær eller ervervet (3–5). Akkumulasjon av surfaktant i alveolene fører til ujevn ventilasjon og gradvis reduksjon av gassvekslingen, på grunn av ventilasjons-/perfusjonsforstyrrelser og shunting, selv om selve lungevevet i de affiserte områdene som oftest er normalt. Som hos vår pasient kan sykdommen gradvis progrediere til respirasjonssvikt, selv om spontane remisjoner og mer fredelige forløp forekommer (2–6).

I tillegg til blodgassforstyrrelser er hovedfunnene ved lungefunksjonsmålinger restriktiv ventilasjonsinnskrenkning og særlig redusert diffusjonskapasitet. Slike målinger kan også anvendes til å følge sykdomsutviklingen over tid. Vår pasient har særlig det siste året hatt en persisterende restriktiv belgfunksjon, og TLCØ har ligget på rundt 50% av forventet, på tross av behandling. Tilstanden, vurdert ut fra blodgassmålinger og røntgenbilder, har bedret seg i forbindelse med vaskeprosedyren, men effekten har de siste gangene bare vært av få måneders varighet.

Ved alveolær proteinose er orienterende blodprøvestatus i regelen upåfallende, med unntak av lett forhøyet laktatdehydrogenase, som av enkelte er oppfattet som en nyttig markør på sykdomsaktivitet og alvorlighetsgrad (2–6). Vår pasient har hele tiden hatt forhøyet LDH-nivå, men uten spesielt høye verdier forut for vasking.

Røntgenologisk kan tilstanden imitere kardialt lungeødem, med alveolære dels konfluerende fortetninger perihilært i begge lunger («sommerfuglvingedistribusjon»),

men uten andre tegn til venstresidig hjertesvikt (1–5). Fortetningene er asymmetrisk distribuert i ca. 20 % av tilfellene (5). Ved HR-CT av thorax blir bildet ofte beskrevet som «crazy paving», dvs. områder med avvekslende mattglassfortetninger og fortykkede interlobulære og intralobulære septa. Dette var tilfellet hos vår pasient, der dette funnet var avgjørende for klinisk mistanke om alveolær proteinose. Et slikt mønster kan imidlertid også ses ved bronkioloalveolær-cellekarsinomer (9) og ved lipidpneumonier (10).

I over 90 % av tilfellene er sykdommen primær (ervert), men den kan også være assosiert med tilstander forbundet med lavt antall eller dysfunksjon av alveolmakrofager (støveksponering, visse infeksjoner og maligne hematologiske tilstander, og i forløpet av allogen beinmargstransplantasjon) (4–6). Minst to medfødte autosomalt recessive varianter er også beskrevet. Pasienter med disse formene dør i løpet av første leveår selv med aggressiv medisinsk behandling (5).

I den senere tid har det kommet frem argumenter for at primær alveolær proteinose kan være en autoimmun sykdom (5–6, 11). Det er vist at det hos pasienter med sykdommen er høye plasmatiske nivåer av antistoffer mot granulocytmakrofagkolonistimulerende faktor (anti-GM-CSF) både i bronkial skyllevæske og i serum. Dette antistoffet binder GM-CSF og fører til interferens med reguleringen av omsetningen av alveolært lipoprotein og til akkumulering av surfaktant i alveolene.

Diagnosen alveolær proteinose stilles på bakgrunn av HR-CT-bildet av lungene sammenholdt med PAS-farging av bronkialt aspirat eller helst av materiale opphentet ved bronkoalveolær lavage (BAL) av et affisert segment i lungen. Eventuelt kan utredningen suppleres med lungebiopsi.

Hellungevask er fortsatt den mest effektive behandlingen, og prognosen er etter slik behandling vanligvis god. Prosedyren er trygg, det har ikke vært rapportert om dødsfall på mange år (5, 6). Behandlingen forutsetter imidlertid nøye monitorering av O<sub>2</sub>-metning, blodtrykk og lavagevæskebalansen. I en studie (8) er det vist at 70 % av pasientene ikke hadde fått tilbakefall mer enn sju år etter slik behandling.

Ved Lungemedisinsk avdeling, Rikshospitalet, har vi de siste seks årene hatt fem pasienter med diagnosen alveolær proteinose. I tillegg til den aktuelle pasienten har en mann gjennomgått lungevask ved to anledninger. Senere kontroller har vist nærmest normalisering av lungefunksjonen og dramatisk tilbakegang av de radiologiske forandringer. En middelaldrende kvinne fikk diagnosen før hun flyttet til Norge fra Øst-Europa for fem år siden. Hun gjennomgikk bilateral lungevask i Østerrike. Senere har slik behandling ikke vært påkrevd. Hos de siste to pasientene (kvinner) har lungeforandringene spontant gått tilbake uten at hellungevask har vært indisert.

Etter lungevask øker vitalkapasiteten umiddelbart, og det er ytterligere gradvis bedring løpet av de første seks måneder. Hypoksi bedres på tilsvarende måte. De fleste pasienter responderer godt på behandling, og 60 % av pasientene som er referert i litteraturen, har bare hatt behov for én til to behandlinger med lungevask totalt. En liten andel (< 15 %) har behov for slik behandling hver sjette måned for å opprettholde brukbar funksjon. Det ser foreløpig ut til at vår pasient faller inn under denne kategorien, og at sykdommen holdes i sjakk, men ikke helbreddes.

Hos mus er eksperimentell alveolær proteinose blitt vellykket moderert ved injeksjoner av GM-CSF. Rasjonale for slik behandling er at GM-CSF ser ut til å kontrollere alveolmakrofagenes evne til å omsette surfaktant. Denne terapiformen har foreløpig ikke hatt tilsvarende suksess hos mennesker. Vi har selv sett en pasient som forut for oppstart med lungevask på Rikshospitalet fikk GM-CSF. Han responderte ikke på denne behandlingen, men etter to seanser med hellungevask, sist for over tre år siden, er det gradvis normalisering av belgfunksjon og gassutveksling. GM-CSF gis dessuten i form av daglige injeksjoner, noe som er besværlig. Kostnadene er betydelige (ca. kr 2 000 per injeksjon), og potensiell toksisitet ikke klarlagt. Det er ikke rapportert at kortikosteroider eller immunosuppressiv behandling har effekt ved pulmonal alveolær proteinose.

Økt risiko for luftveisinfeksjoner kan påvirke langtidsprognosen. Pneumonier forårsaket av vanlig forekommende mikrobielle agenser og også av mer uvanlige organismer som *Aspergillus*, *Nocardia*, mykobakterier, *Pneumocystis* eller *Cryptococcus neoformans* (7, 9) er beskrevet. Årsaker til denne predisposisjonen kan være makrofagdysfunksjon, nedsatt immunforsvar lokalt på grunn av avvikende struktur av surfaktantproteiner og også store mengder surfaktant i alveolene, noe som favoriserer vekst av mikroorganismer. Vår pasient har hatt flere luftveisinfeksjoner også etter lungevask. Særlig får han slike episoder når lungefunksjonen er på sitt laveste, det vil si rett før ny vasking skal gjennomføres.

#### Litteratur

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258: 1132–42.
2. Ramirez RJ, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. *Arc Intern Med* 1963; 112: 419–31.
3. Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR et al. The clinical and physiological effect of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 1977; 24: 451–1.
4. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 526–1.
5. Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA et al. Pulmonary alveolar proteinosis: prospective clinical experience with 34 cases and review. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 499–518.
6. Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999; 1: 75–8.
7. Shah PL, Hansell D, Lawson PR et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67–77.
8. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 215–35.
9. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2527–39.
10. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcome. *Chest* 1998; 114: 1357–62.
11. Brasch F, Birzele J, Ochs M et al. Surfactant proteins in pulmonary alveolar proteinosis in adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 426–35.

*Manuskriptet ble mottatt 8.2. 2006 og godkjent 2.11. 2006. Medisinsk redaktør Elisabeth Swendsen.*