

Federico Corletto, DiplECVA, CertVA, MRCVS  
Animal Health Trust, Newmarket, UK

# Acute lung injury after pulmonary resection

VRA 2004; 2(1):1-4

*Bigatello LM, Allain R, Gaissert HA.  
Acute lung injury after pulmonary resection.  
Minerva Anestesiologica 2004; 70(4):159-166*

## PAPER SUMMARY COMMENTS AND COMPARATIVE ASPECTS

Pulmonary resection is not commonly performed outside few big referral practices and rarely involves up to 50% of the lung in veterinary medicine. Little information is available regarding acute lung injury after such a major surgery and no detailed reviews are available in veterinary medicine.

On the other hand, in human medicine, pneumonectomy is more often performed, and follow up is available for longer periods of time and in detail. Such a major surgery carries a significant risk of postoperative complications which may result in longer hospitalisation –read increased cost for the NHS-, disability or even death of the patients. This review describes in depth the presenting signs of acute lung injury (ALI) consequent to pneumonectomy, and suggests possible interventions to prevent it. Most of the pathophysiology described applies also to veterinary medicine and it would be interesting to start looking for this life threatening, although rare, condition in the veterinary setting.

Primary acute lung injury after lung resection is described as a rare form of respiratory failure, occurring in 3-7% of patients. Onset is sudden, typically 48 to 72 hours after a major lung lobectomy, and initially it is characterised by disorientation, restlessness, tachypnoea and hypoxemia. Progression is usually rapid, not affected by attempts of treatment (antibiotic, diuretics), and usually results in tracheal intubation and support of ventilation. I found interesting the fact that the initial signs could easily be interpreted as pain or discomfort in veterinary patients, therefore this could be a further reason to explain why this pathology is not often recognised, unless it result in obvious dyspnoea and hypoxia.

Radiological findings in humans are similar to ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Initially a new interstitial pattern of oedema is noted, and then a diffuse parenchymal consolidation is evident when respiratory signs are overtly manifested. The histological characterization of ALI is similar to ARDS, and both the epithelial and endothelial side of the alveolo-capillary membranes are damaged. The lesions, initially an exudative alveolar oedema, progress to hyaline membrane deposition and neutrophilic infiltration to final monocyte-mediated repair and fibroproliferation. The results of these

histological changes are increased permeability of the pulmonary endothelium and decreased gas exchange.

Ischemia-reperfusion and oxidative injury have been proposed as a possible triggering event, caused by release of local inflammatory mediators during and immediately after surgery. This may be further precipitated by aspiration or thrombosis.

Since the pathology tends to occur more frequently and with worse prognosis in patients undergoing pneumonectomy compared to patients undergoing a single lobe lobectomy, it has been postulated that the reduction of the lung vascular bed may play an important role in the pathophysiology and course of the disease. It is indeed very easy to understand why a reduction of 50% of the vascular bed may result in a significant increase of pulmonary arterial pressure, since the cardiac output cannot be dramatically reduced or the vascular bed extremely vasodilated to accommodate twice the amount of blood flow per unit of time. Such an increase of capillary pressure is a possible explanation for the observed endothelial damage and for formation of pulmonary oedema. In experimental studies, however, the low pressure pulmonary system has been showed to accommodate up to a 10 fold increase in flow without causing interstitial oedema. This finding apparently does not fit with the possible role of reduction of the vascular bed as a cause of ALI. Nevertheless, in this review it is pointed out that a major role may be played also by the impairment of the lymphatic drainage, which is a consequence of the surgery. In the experimental models, the lymphatic drainage was intact, while in radical pneumonectomy or multiple lung lobectomy, radical mediastinal lymph node dissection is often performed.

As veterinary anaesthetist, another couple of hypotheses about the origin of ALI are quite interesting. First, it looks like that overzealous fluid administration may promote alveolar oedema and overload of pulmonary circulation. Secondly, the stress induced by positive pressure ventilation during anaesthesia may contribute to the damage and the consequent inflammatory response of the lung. In veterinary medicine, as in human medicine, the postoperative period is often characterised by problems regarding fluid balance and urine output. The typical approach in patients with normal cardiac function is a

moderate positive fluid balance to support arterial blood pressure and promote urine production.

In my personal experience as veterinary anaesthetist, a pneumonectomy is a radical surgery and postoperative period is not easily managed. Oliguria is a common finding in critical patients and it is difficult to resist the temptation to increase fluid infusion rate chasing the desired numbers of blood pressure and urine production. However, from the evidence reported in the review, mild fluid restriction seems to decrease the incidence of ALI, but it is still a controversial argument, since other reports showed that fluid intake in patients with and without ALI was similar. Fluid administration should be seen, therefore, as a contributing factor to development of ALI, rather than a cause of ALI *per se*.

Provocative is also the role of mechanical ventilation. Use of high peak inspiratory pressures and large tidal volumes seems to be strongly associated with significant alveolar damage. Two reports are quoted in the review, linking excessive airway pressure to the onset of ALI after major lung lobectomies. Neither of them, however, makes a clear point about how high the pressure should be to be considered excessive. The current recommendations to ventilate patients with ALI or ARDS suggest a tidal volume of 6 ml/kg of ideal body weight and a plateau airway pressure of less than 30 mmHg. The evidence that tidal volumes less than 12 ml/kg are dangerous is considered, however, circumstantial. While reading the review, for a moment, I thought that all the discussion about pressure, volume and alveolar damage did not directly apply to veterinary medicine, as it was referred to one lung ventilation, which is just starting to be explored in veterinary anaesthesia. The thought lasted only a moment, as I soon realised that any pneumonectomy will result in one lung ventilation, due to the fact the other lung is removed, and the main bronchus is clamped at an early stage of surgery. Lung lobectomies will also reduce significantly lung volume, especially if a caudal lung lobe is to be removed. Indeed, maintaining normocapnia ventilating only one lung with a tidal volume of 6 ml/kg is not an easy job, and to some extent it is against the current practice, which suggest to use a slightly larger than usual tidal volume to maintain normal gas exchange. The lesson I take from this is that probably next time I will be anaesthetising a patient undergoing pneumonectomy, I would rather have a spirometry available to assess the damage I am causing to the poor lung left behind.

Mortality of ALI is very high in human, described to range from 20% (considering lung lobectomies and pneumonectomies) to 100% (if only pneumonectomies are considered). Figures like these are of major concern even in veterinary medicine, I can not really imagine the frustration felt by physicians dealing with this pathology, not to mention the impact on the family of the patient!

One thing that is repeatedly pointed out in the review is that in severe cases of ALI, treatment is not affecting the progression of the disease, which inevitably results in death. From a brief search using internet, I also realised that of the ones that survive, a conspicuous number are condemned to live constantly with oxygen supplementation, as they develop pulmonary hypertension. Clearly this is not a possible outcome in veterinary medicine.

The possible treatments suggested with the present understanding of the pathology are not, I would say, a breakthrough: essentially they consist in oxygen supplementation, inhaled nitric oxide (which reduces pulmonary arterial pressure, but does not improve outcome...), and possibly administration of corticosteroids to control lung inflammation and fibroproliferation, if they are not deemed dangerous to the healing process.

More important is considered prevention. Preoperative optimisation of cardiovascular and pulmonary function may decrease the significance of concurrent pathologies which worsen the prognosis of ALI. A conservative perioperative fluid management is also suggested, accepting a lower urine output and even the need of haemodynamic support with a low dose of vasopressors. It is stressed, however, that under no circumstances hypotension, hypoperfusion, metabolic acidosis or excessive doses of vasopressors should be accepted in pursuit of fluid restriction. Aspiration, pneumonia and thromboembolism are majorly contributing to the incidence of ALI, therefore should be avoided, and general good ICU practices used. The surgeon and the anaesthetist can also provide a significant contribution to decreasing the incidence and severity of ALI. The surgeon should consider a parenchymal sparing resection, whenever possible, and try to limit the haemodynamic effects of surgical maneuvers. I, personally, would add that a gentle surgery may limit the inflammatory response of the lung, preventing release of cytokines which can trigger a systemic inflammatory response syndrome. The anaesthetist should manage the ventilation to prevent alveolar damage (avoid large tidal volumes and apply a sufficient PEEP to avoid airway collapse), and consider, if necessary, tracheal intubation to prevent the onset of hypoxia, hypercapnia and aspiration in the postoperative period.

In my experience I have, fortunately, been dealing only with one patients affected by ALI after pneumonectomy. It has to be said that probably I have anaesthetised only 2-3 patients undergoing complete one lung removal. At the time I was not really aware of the complex pathophysiology of ALI, but the presenting signs and course of the disease were compatible with ALI. In two cases after 24 hours of normal postoperative recovery, a sudden worsening of the clinical condition was observed. Initially attributed to discomfort and/or pleural effusion or pneumothorax, it became soon obvious that the problem was occurring in the lung left behind. In both cases the clinical signs were preceded by a significant reduction of urine production and, in one case, proteinuria. Chest radiography at different stages showed an interstitial pattern, but never lung oedema. However, gas exchange was moderately compromised in one dog and severely compromised in the other patient, which became severely hypoxic and unresponsive to oxygen administration. Cardiac ultrasound showed a severe pulmonary hypertension (pulmonary arterial pressure estimated to be more than 70-80 mmHg) and, despite, vasodilator, diuretic and oxygen treatment, the patient died the following day. The other patient recovered with oxygen administration and, I must admit, low dose steroid treatment.

## Resezione polmonare e danno polmonare acuto (acute lung injury)

a cura di: Federico Corletto, DiplECVA, CertVA, MRCVS (Animal Health Trust, Newmarket, UK)

*Bigatello LM, Allain R, Gaissert HA.*

*Acute lung injury after pulmonary resection.*

*Minerva Anestesiologica 2004; 70(4):159-166*

### BREVE RIASSUNTO, CONSIDERAZIONI E APPROCCIO COMPARATO

In medicina veterinaria, la resezione polmonare è un intervento raramente effettuato, se non in grandi cliniche attrezzate e, comunque, raramente coinvolge più del 50% del polmone totale. Poche informazioni sono pertanto disponibili sugli effetti di tale intervento a carico del polmone nel periodo postoperatorio.

In medicina umana, d'altro canto, la pneumonectomia è effettuata con maggiore frequenza, pertanto sono disponibili in letteratura una notevole quantità di pubblicazioni che descrivono in dettaglio il follow up di tale intervento. Il rischio di complicazioni postoperatorie dopo tale intervento è indubbiamente elevato, con effetti che vanno da una prolungata ospedalizzazione –con maggiori costi per il SSN- fino alla morte del paziente. La review di Bigatello et al. descrive in dettaglio i segni clinici dell'ALI (Acute Lung Injury) dopo pneumonectomia e discute i possibili mezzi per prevenire ed, eventualmente, trattare tale patologia. La fisiopatologia della malattia è trasferibile alla medicina veterinaria e sarebbe estremamente interessante cercare di stabilire l'incidenza di complicazioni a carico del polmone rimasto dopo pneumonectomia in medicina veterinaria.

Il danno acuto polmonare dopo pneumonectomia o lobectomia polmonare è descritto come una rara forma di insufficienza respiratoria, che si manifesta nel 3-7% dei pazienti. L'insorgenza è acuta, di solito nelle 48-72 ore successive la lobectomia polmonare ed inizialmente è caratterizzata da disorientamento, inquietudine, tachipnea ed ipossiemia. La progressione dei sintomi è rapida, non significativamente influenzata dai tentativi di trattamento (antibiotici e diuretici) e, di solito la condizione clinica deteriora al punto tale da richiedere l'intubazione e la ventilazione assistita. La nota interessante, a mio parere, riguardo l'insorgenza della malattia, è che, in medicina veterinaria, un paziente che manifesti i sintomi precedentemente descritti, verrebbe probabilmente trattato empiricamente con analgesici. Forse questo è un altro motivo per cui questa patologia non viene riconosciuta, a meno che non si manifesti con dispnea ed ipossia grave.

La radiografia del torace, in medicina umana, presenta un quadro simile a quello dell'ARDS (sindrome da insufficienza respiratoria acuta). Inizialmente è evidente una trama interstiziale accentuata, che suggerisce l'incipiente edema polmonare, quindi quando i segni clinici sono manifesti, è possibile notare una diffusa consolidazione del parenchima polmonare. Anche le caratteristiche istologiche dell'ALI sono simili a quelle dell'ARDS. Sia il versante endoteliale che quello epiteliale della barriera alveolo-capillare sono danneggiati. La lesione, inizialmente essudato alveolare tipico dell'edema, progredisce con la formazione di membrane ialine ed infiltrazione neutrofila, per finire con proliferazione del tessuto fibroso ed infiltrazione monolitica. Tale quadro istologico si riflette clinicamente con un aumento della permeabilità dell'endotelio polmonare ed una significativa compromissione degli scambi gassosi.

È stato ipotizzato che l'ischemia seguita da riperfusione e danno ossidativo possa essere il fattore scatenante dell'ALI. La causa, secondo questa ipotesi, risiederebbe in una intensa risposta

infiammatoria locale a livello polmonare durante e dopo l'intervento chirurgico. L'aspirazione di sangue o contenuto gastrico e la trombosi dei vasi polmonari precipitano il decorso della patologia.

Considerando che l'ALI si manifesta più frequentemente e con prognosi peggiore in pazienti che subiscono l'asportazione totale di un polmone rispetto ai pazienti che subiscono una semplice lobectomia, è stato ipotizzato che la riduzione significativa del letto vascolare polmonare possa rappresentare un fattore importante nel determinare l'insorgenza ed il decorso della malattia. Il fatto che una riduzione del 50% del letto vascolare risulti in un aumento significativo della pressione nell'arteria polmonare è facilmente comprensibile, dal momento che né la portata cardiaca, né le resistenze vascolari del letto vascolare rimasto possono variare in misura tale da compensare per un così drastico cambiamento. Un rapido e notevole aumento della pressione nei capillari polmonari potrebbe indubbiamente spiegare il danno a carico degli endoteli e la formazione di edema polmonare. Studi sperimentali, tuttavia, hanno dimostrato, nel cane, che la circolazione polmonare, a bassa pressione, può accomodare un volume di sangue 10 volte maggiore quello presente normalmente, senza manifestare edema polmonare. Questo riscontro sembra smentire il possibile ruolo della riduzione del letto vascolare nell'insorgenza dell'ALI. Nella review in questione, tuttavia, gli autori sottolineano il fatto che nel modello sperimentale il drenaggio linfatico era intatto, mentre l'asportazione di un polmone di solito risulta nella rimozione di buona parte dei linfonodi mediastinici. In questo caso, il ridotto drenaggio linfatico, associato alla maggiore pressione nell'arteria polmonare, determina la formazione di edema alveolare, come riscontrato clinicamente.

Da anestesista veterinario, ci sono almeno altre due ipotesi che trovo interessanti. La prima è che sembra che la somministrazione di quantità eccessive di fluidi per via sistemica possa predisporre all'insorgenza di edema polmonare sovraccaricando la circolazione polmonare. La seconda è che la ventilazione del paziente durante l'anestesia possa contribuire a causare un danno alveolare e quindi una risposta infiammatoria locale nel polmone. In medicina veterinaria, come anche in medicina umana, nel periodo postoperatorio sono di frequente riscontrati problemi dell'equilibrio idroelettrolitico ed una diminuzione della produzione di urina. Il tipico approccio a questi problemi consiste, nei pazienti con normale funzione cardiocircolatoria in una moderata somministrazione di fluidi per sostenere la pressione arteriosa ed aumentare la produzione di urina.

Nella mia personale esperienza di anestesista veterinario, la pneumonectomia è un intervento radicale con un difficile periodo postoperatorio. L'oliguria è un riscontro comune in pazienti critici ed è difficile resistere alla tentazione di aumentare l'infusione di fluidi per cercare di far quadrare i conti per quanto riguarda la pressione arteriosa e la produzione di urina. Secondo quanto riportato nella review, tuttavia, sembra che una moderata restrizione nella somministrazione di fluidi possa diminuire l'incidenza dell'ALI, anche se tale argomento è smentito dal fatto che altri studi retrospettivi hanno dimostrato che la quantità di

fluidi somministrata in pazienti che hanno manifestato ALI non è differente da quella somministrata ad altri pazienti. L'eccessiva somministrazione di fluidi deve essere considerata, pertanto, un fattore precipitante l'insorgenza di ALI, piuttosto che la causa principale della malattia.

Interessante è anche il possibile ruolo della modalità di ventilazione. L'utilizzo di pressioni di picco e volumi tidalici elevati è correlato in modo significativo al danneggiamento degli alveoli. Nella review sono citati due studi che hanno correlato l'utilizzo di pressioni delle vie aeree eccessive con l'insorgenza di ALI dopo lobectomia polmonare. È sottolineato, tuttavia, come in entrambi i casi non sia stato identificato quale pressione sia da considerare eccessiva. Le attuali raccomandazioni per la ventilazione di pazienti con ARDS o ALI consigliano di utilizzare un volume tidalico di circa 6 ml/kg di peso ideale ed una pressione di plateau delle vie aeree minore di 30 mmHg. L'affermazione che un volume tidalico maggiore di 12 ml/kg sia pericolosa è, a parere degli autori, circostanziale. Mentre leggevo la review, per un attimo ho pensato che la discussione su pressione e volume non riguardasse l'anestesia veterinaria, dal momento che si riferiva alla ventilazione monopolmonare, il cui uso in medicina veterinaria è stato solo recentemente introdotto e non è ancora diffuso. Il dubbio è, tuttavia, durato poco, dal momento che ho presto realizzato che la pneumectomia risulta nella ventilazione monopolmonare, dal momento che un polmone viene rimosso ed il corrispondente bronco principale viene isolato all'inizio della procedura chirurgica. La lobectomia polmonare, inoltre, riduce significativamente il volume polmonare, soprattutto se riguarda un lobo caudale. Il mantenimento della normocapnia ventilando un solo polmone con un volume tidalico di 6 ml/kg è indubbiamente non facile e tale modalità ventilatoria può essere considerata relativamente differente dalla pratica attuale, che suggerisce l'uso di volumi tidalici elevati per mantenere la normocapnia nella ventilazione monopolmonare. La lezione che ho tratto da queste considerazioni è che la prossima volta che anestetizzerò un paziente che deve subire una pneumectomia, preferirò, se possibile, disporre della spirometria quale strumento per valutare il danno indotto a carico del polmone rimasto.

La mortalità dell'ALI negli esseri umani è elevata, descritta dal 20% (considerando le lobectomie polmonari e le pneumectomie) al 100% (se vengono considerate solo le pneumectomie). Tali percentuali di mortalità sono impressionanti anche nell'ambito della medicina veterinaria e posso solo cercare di immaginare la frustrazione dei medici che devono trattare pazienti affetti da questa patologia, per non menzionare l'effetto sulle famiglie di questi ultimi!

Nella review viene ribadito che il decorso dei casi più gravi di ALI non è influenzato dai tentativi di trattamento e risulta nella morte del paziente. Da una breve ricerca effettuata usando internet, ho inoltre riscontrato che i pazienti che sopravvivono spesso richiedono ossigenoterapia per il resto della vita. Per ovvi motivi questa non è una possibilità contemplata in medicina veterinaria.

I possibili trattamenti suggeriti nella review non sono miracolosi né innovativi e consistono in ossigenoterapia, somministrazione di ossido di azoto (che riduce l'ipertensione polmonare, MA non influenza la prognosi) e la somministrazione di corticosteroidi per controllare l'infiammazione polmonare e la proliferazione del

tessuto fibroso. Ovviamente questi ultimi sono somministrati in casi selezionati e quando il rischio di danneggiare il processo di guarigione del moncone bronchiale è minore rispetto al possibile beneficio apportato al paziente.

Più importante è la prevenzione. L'ottimizzazione della funzione cardiocircolatoria e respiratoria prima dell'intervento riduce significativamente la possibilità che patologie concomitanti possano aggravare la prognosi dell'ALI. È suggerito, inoltre, un cauto approccio alla fluidoterapia perioperatori, accettando eventualmente un output urinario minore e ricorrendo al supporto emodinamico con basse dosi di vasopressori. È sottolineato ripetutamente, tuttavia, che mai bisogna accettare ipotensione, ipoperfusione, acidosi metabolica od il ricorso ad elevate dosi di vasopressori nel tentativo di minimizzare la somministrazione di fluidi. L'aspirazione, la polmonite ed il tromboembolismo sono fattori che contribuiscono significativamente all'insorgenza dell'ALI, pertanto devono essere evitate mantenendo elevati standard nella terapia intensiva. Il chirurgo e l'anestesista, inoltre, possono influenzare l'incidenza ed il decorso della malattia. Qualora fosse possibile, il chirurgo deve considerare la possibilità di effettuare un intervento meno radicale e limitare gli effetti emodinamici della chirurgia. Aggiungerei, personalmente, che un cauto e gentile approccio nel manipolare il polmone probabilmente riduce la liberazione di citochine a livello polmonare, che possono determinare una risposta infiammatoria sistemica. L'anestesista deve pianificare e gestire la ventilazione in modo da prevenire e limitare il danno alveolare, evitando elevati volumi tidalici ed applicando una PEEP (pressione positiva al termine della espirazione) sufficiente a prevenire la chiusura delle vie aeree distali. Quando necessario, l'intubazione tracheale e la ventilazione assistita devono essere considerate nel postoperatorio per evitare ipossia, ipercapnia e prevenire l'aspirazione.

Nella mia personale esperienza ho fortunatamente avuto a che fare con un solo paziente che ha manifestato ALI dopo una pneumectomia. Devo sottolineare, tuttavia, che probabilmente ho anestetizzato solo 2-3 pazienti sottoposti alla rimozione completa di un polmone. Non ero consapevole della complessa fisiopatologia dell'ALI, ma i sintomi presentati, l'insorgenza ed il decorso della patologia erano tipici dell'ALI. In due casi, circa 24 ore dopo l'intervento, è stato riscontrato un improvviso peggioramento della condizione clinica del paziente. Inizialmente pneumotorace ed emotorace sono state considerate possibili cause del quadro clinico osservato, ma rapidamente sono stati esclusi a favore di un problema a carico del polmone rimasto. In entrambi i casi, i segni clinici sono stati preceduti da oliguria e, in un caso, proteinuria. Le radiografie del torace hanno dimostrato la presenza di una accentuazione della trama interstiziale, ma l'assenza di un ovvio edema polmonare. In un paziente gli scambi gassosi erano moderatamente compromessi, mentre nell'altro lo erano gravemente e non influenzati dall'ossigenoterapia. L'ecocardiografia ha dimostrato la presenza di grave ipertensione polmonare (pressione nell'arteria polmonare stimata in 70-80 mmHg) e, nonostante terapia con vasodilatatori, diuretici ed ossigeno, il paziente è deceduto il giorno successivo. L'altro paziente è migliorato con la sola somministrazione di ossigeno e, devo ammetterlo, di steroidi a basse dosi.