

# Konjenital pulmoner alveoler proteinozis (İki kardeşte olgu sunumu)

## *Congenital pulmonary alveolar proteinosis (Case report of two brothers)*

Timur Meşe<sup>1</sup> Ceyhun Dizdärer<sup>1</sup> Safiye Aktaş<sup>2</sup> Tuğrul Özcan<sup>1</sup> Ülkü Ülker<sup>1</sup>

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alsancak-İzmir

<sup>1</sup> Yenidoğan ve Prematüre Kliniği

<sup>2</sup> Patoloji Laboratuvarı

### Özet

**Amaç:** Konjenital pulmoner alveoler proteinozis, doğumdan hemen sonra bulgu veren genellikle fatal seyirlidir, intra-alveoler granüler, periodik asid-Schiff (PAS) pozitif, diyastaz negatif eozinofilik materyal birikimi ile seyreder. Bu yazıda, yenidoğan döneminde konjenital pulmoner alveolar proteinozis konusundaki güncel gelişmeler, iki kardeş olgumuz nedeniyle tartışıldı.

**Olgu sunumu:** Hastanemize respiratuar distres nedeniyle, bir yıl ara ile başvuran iki erkek kardeşten ilkinde, yüksek rezolüsyonlu toraks tomografilerinde, sağ akciğer alt lob posteromedialinde, multipl hava kistleri ve orta loblarda bal peteği görünümü saptandı. Klinik izlemde belirgin iyileşme gözlenmeyen olgu 73. gününde eksitus oldu. Postmortem akciğer biopsisi ile pulmoner alveoler proteinozis tanısına ulaşıldı. Aileye genetik danışmanlık verilmesine karşın, bir yıl sonra doğan ikinci bebek de, yaşamın ikinci gününde, ağır solunum yetmezliği ile eksitus oldu. Otopsisinde, histopatolojik incelemede SP-B eksikliğinin eşlik ettiği pulmoner alveolar proteinozis düşünüldü, ileri genetik ve dokükimyasal çalışma planlandı.

**Sonuç:** Yenidoğanda, solunum güçlüğü ayırıcı tanısında, çok az görülen surfaktan kalite ve kantitesi ile ilgili hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalı ve genetik danışmanlık hizmeti verilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Yenidoğan, solunum güçlüğü, alveoler proteinozis, surfaktant protein B (SP-B)

### Summary

**Purpose:** Hyalen membrane disease, surfactant B deficiency and pulmonary alveolar proteinosis rarely co-existing with surfactant B deficiency are diseases related with surfactant quality and quantity. This rare entity of neonatal period will be discussed.

**Case reports:** Two newborn male siblings with respiratory distress were admitted to our hospital consecutively in a year. First baby had multipl air cycts resembling honey comb in toraks HRCT examination. The patient died at day 73 without clinical improvement in respiratory distress. Postmortem necropsy confirmed alveolar proteinosis. Although genetic consultation had been given to the family, they had a new male baby who died at day two with respiratory failure. Necropsy revealed SP-B deficiency with pulmonary alveolar proteinosis that should be confirmed by advanced genetic and histochemical studies.

**Conclusion:** Alveolar proteinosis which is a rare cause of hereditary fatal respiratory distress related to surfactant metabolism in the newborn period should be an entity in the differential diagnosis of neonatal respiratory distress.

**Key words:** Newborn, respiratory distress, pulmonary alveolar proteinosis, surfactant protein B (SP-B).

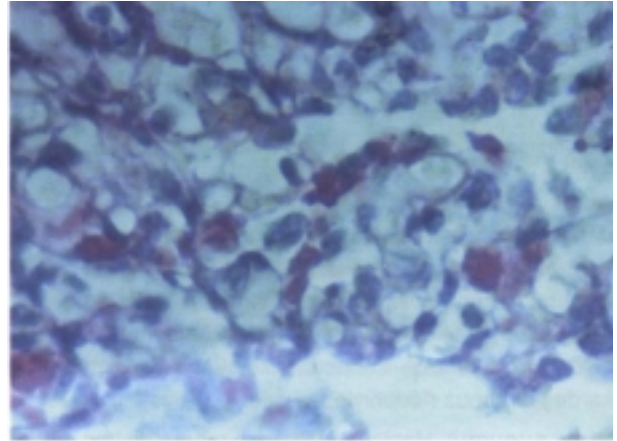
**“K**onjenital” pulmoner alveoler proteinozis, çocukluk çağı pulmoner alveoler proteinozisin (PAP) iki formundan doğumdan hemen sonra bulgu veren genellikle fatal seyirli tablosudur. Dokupatolojik incelemesinde intra-alveoler granüler, periodik asid-Schiff pozitif, diyastaz negatif boyanan eozinofilik materyal ve sürfaktant birikimi vardır (1). Klasik klinik tablo mekanizması tam açıklanamayan, ancak dokupatolojik incelemelerde sürfaktant metabolizmasında bozulma sonucu giderek artan solunum sıkıntısıdır. Özellikle termde yenidoğanlarda, benzer klinik tabloda, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardandır. Erken başlangıçlı neonatal PAP’te aile öyküsünün bulunması, genetik geçiş temelini düşündürmektedir. Örneğin, sürfaktant protein B (SP-B) eksikliğinin eşlik ettiği bazı olgular da vardır (1).

Bir yıl içerisinde doğan iki kardeşle fatal seyirden konjenital alveoler proteinozis güncel klinik, patolojik ve moleküler genetik yönleri ile sunulmaktadır.

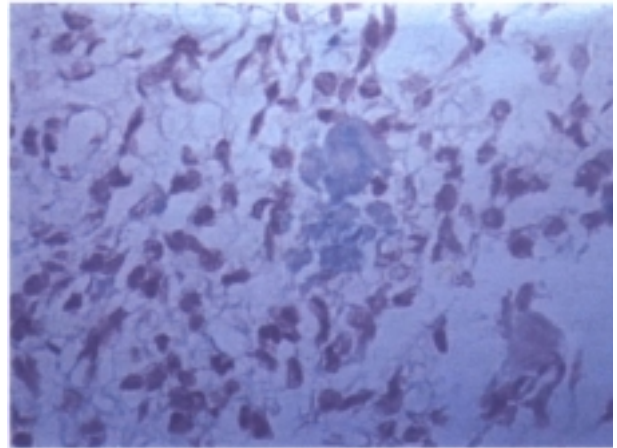
### Olgu sunumu

**Olgu 1.** Oniki saatlik erkek olgu yeni doğanın geçici takipnesi (YDGT) ön tanısı ile hastaneye yatırıldı. Prenatal ve natal öyküsü olağan olan olgunun anne ve baba arasında ikinci derece akrabalık vardı. Fizik bakıda solunum sayısı 88/dk, her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor, solunum sesleri olağan. Subkostal çekilme, inlemeli solunumu saptandı. Diğer sistem bakıları ve laboratuvar incelemeleri normal olarak saptandı. Solunum sıkıntısının ilerlemesi üzerine yapılan incelemelerden toraks tomografisinde bronkopnömonik infiltrasyon olarak yorumlanan bulgular saptandı. Ancak hastanın solunum güçlüğü destek tedavi ve nonspesifik antibiyoterapi ile gerilemeyen ve hood ile oksijen desteği zorunlu olan olgunun çekilen yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisinde sağ-sol alt lobda hava bronkogramlarının da izlendiği pnömonik konsolidasyon, sağ akciğer alt lob posteromedialinde multipl hava kistleri (3-7 mm çaplarında) ve orta loblarda “balpeteği” görünümü saptandı. Bu görüntüler nedeniyle pulmoner alveoler proteinozis, alveoler mikrolitiazis, *P. carinii* ya da *C. trochomatis* enfeksiyonu yönünden ayırıcı tanı yapılması planlandı. *P. carinii* ve *C. trochomatis* antikor titrasyonu negatif gelen hastanın alveoler proteinozis ve alveoler mikrolitiazis için bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılması planlandı. Ancak klinik durumu nedeniyle BAL yapılamayan hasta izleminin 73. günü solunum yetmezliği ile yitirildi. Hastaya yapılan postmortem biopside yaygın alveoler proteinöz madde birikimi gösterilerek alveoler proteinozis tanısına ulaşıldı (Resim 1).

**Olgu 2.** İlk bebekten bir yıl sonra olağan bir gebelik süreci sonrası miadında 3050 (25p) ağırlığında normal spontan vaginal yolla doğan erkek bebek 5. dakika APGAR skorunun 5 olması üzerine entübe edilerek kadriyopulmoner resusitasyon uygulanarak hastanemize gönderildi. Servise kabul edildiğinde siyanotik ( $\text{SaO}_2$  %52), ağır solunum yetmezliği tablosunda olan bebek mekanik ventilasyon desteğine alındı, ilk fizik bakıda sistem bulguları olağandı. Biyokimyasal parametrelerinde ağır solunumsal ve metabolik asidozu ve hemorajik diyatez testlerinde uzama dışında patolojik değer saptanmadı. Solunum desteğine karşın oksijen saturasyonları düzelmeyen olgu 30 dakikada kardiyak arrest ile eksutus oldu. Otopside makroskopik olarak akciğerlerin sert, ağır (108 gm; (normali 58+15 gm), hepatizasyon bulguları dışında



Resim 1. Postmortem akciğer biopsisinde alveol içinde PAS pozitif düzensiz madde birikimi (Periodik asit Schiff X40 ), ilk olgu.



Resim 2. Akciğer parenkimindeki intraalveoler madde ve fokal demir birikimi (Prusya mavisi X100), ikinci olgu.

gros anomali saptanmadı. Akciğerlerin mikroskopik değerlendirilmesinde, yer yer çok kalın hyalen membranlar, konjesyon, yaygın intraalveoler ödem, odaklar halinde intraalveoler PAS (+), demir fokal (+), oil red (-) fokal granüler madde birikimi (Resim 2) ve fokal kompansatris amfizem saptandı. İmmüno dokukimyasal olarak surfaktan-apoprotein A (SP-A) ekspresyonu gösteren hücrelerde artış saptandı. Bu bulgu tip 2 pnömosit artışını destekler nitelikte ve SP-B eksikliğinin eşlik ettiği pulmoner alveoler proteinozis ile uyumlu olduğu düşünülerek ileri genetik çalışma planlandı.

## Tartışma

Konjenital pulmoner alveoler proteinozis az görülen bir patolojidir, bir dizide 37/1 052 554 olarak bildirilmiştir (1). Alveol ve terminal bronşiollerde büyük miktarlarda surfaktan komponentleri protein ve fosfolipid birikimi saptanmaktadır. Yetersiz gaz alışverişi sonucu gelişen solunum yetmezliği, yenidoğan döneminde ağır fatal seyredebilirken, bir yaş altı süt çocuklarında progresif solunum sıkıntısına, büyük çocuklarda, erişkinlerde inorganik toz inhalasyonu, sitotoksik tedaviye sekonder gelişebilen hafif solunum sıkıntısı kliniği ile heterojen bir tablo görülmektedir.

Son dönemdeki deneysel genetik mühendislik çalışmalarında, hayvan deneylerinde anormal granülosit-makrofaj koloni-stimüle eden faktör (GM-CSF), interlökin 4 ve surfaktant protein D (SP-D) üretiminde artış ve klirensinde azalma ile gelişen PAP tabloları vardır (1-4). Anormal surfaktan Protein B, messenger RNA ile ilişkili fokal konjenital alveoler proteinozis ile seyreden iki Türk kardeş bildirilmiştir (8,9). Konjenital alveoler proteinozis infantil ve erişkin tipinden farklı olarak fokal değildir. İlk kardeşte doku patolojik değerlendirmede bozuk surfaktan döngüsü neticesinde tanısız olarak yaygın intraalveoler PAS (+), granüler eozinofilik lipoproteinöz madde birikimi izlenmiştir (Resim 1). Surfaktant protein B (SP-B) eksikliğinin de eşlik ettiği konjenital alveoler proteinozis kalıtsal olup SP-B geninde mutasyon sonucu oluşmaktadır (5,6). Dokupatolojik bulgular konjenital alveoler

proteinozis ile benzerdir, temel patoloji deskumatif interstisyel pnömonidir (6). Akciğer grafilindeki radyolojik bulgular, prematüreldeki surfaktan eksikliğine benzer.

Yeni doğanlarda fulminant seyirli, ölümcül respiratuar yetmezliğe neden olmaktadır. Oluşan respiratuar distres mekanik ventilasyona, dışardan surfaktan glukokortikoid uygulanmasına ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonuna dirençlidir ve kötü progresyon göstererek kesin mortalite ile sonlanır. Genelde ağır pulmoner hipertansiyon vardır. Alveoler alanlar proteinokazeöz materyalle doludur. Bu materyal SpA ve SpC'den yüksek surfaktan fosfolipidlerinden fakirdir.

Olgumuzda direkt akciğer grafilere ve tomografik değerlendirmede ayırıcı tanı yapılamadı. Postnatal dönemde tanı için trakeal aspirasyon ya da bronkoalveoler lavaj (BAL) ile elde edilen materyal Westerblood ya da Elisa yöntemi ile Sp B defisiti açısından araştırılabilmektedir (4,5,8,9). Birinci hastamızda planlanan BAL hastanın ağır kliniği nedeni ile gerçekleştirilemedi. Hastanın postmortem alınan karaciğer, böbrek ve akciğer biopsilerinin patolojik incelemesiyle karaciğerde hemosiderozis ve extramedüller hematopoez, böbrekte konjesyon saptandı. Akciğerdeki histopatolojik bulgular alveoler proteinozis olarak değerlendirildi.

Klinik seyri çok ağır olan bu hastalıkta çok az infant mekanik ventilasyona bağlı olmadan 2-3 ay yaşayabilmiştir. İlk olgumuz yoğun destek sağaltımına karşın izleminin 73. gününde eksutus oldu. Olgumuzda genetik çalışma yapılmamış ancak aile bundan sonraki gebeliğinde erken prenatal tanı için bilgilendirilmiştir. Ancak aile, uyarılara karşın yeniden bebek sahibi olmak istemiş ve normal gebelik süreci sonrası miadında doğan 2. bebek ağır solunum yetmezliği ile yitirilmiş ve postmortem yapılan otopside ilk bebekteki patolojik sürecin bir başka spektrumu olan SP-B eksikliği ile ilişkili fokal konjenital alveoler proteinozis düşünülmüştür. Hem alveoler proteinozis hem SP-B eksikliği alveoleri dolduran PAS (+) proteinöz materyal ile karakterizedir. 1993'te aynı aile içinde 3 infantta postmortem Sp gen mutasyonu gösterilmiştir (5-8).

Tablo I. Surfaktan kalite ve kantitesi ile ilgili hastalıklar ve ayırıcı tanı ölçütleri.

	Hyalen membran hastalığı	Konjenital alveoler proteinozis	SP-B eksikliği
Makroskopi	Hepatizasyon	Hepatizasyon	Hepatizasyon
Mikroskopi	Alveoler epitel hücre nekrozu, makrofaj infiltrasyonu	Tip II pnömosit hiperplazisi	Alveol duvarı normal
Madde birikimi	Alveol iç yüzeyinde lineer	Diffüz, lümende lamellar	Lümende amorf
Lipid	?	+	-
Genetik	Kardeş öyküsü	GM-CSF	SFTPB 121ins 2
İmmün dokukimyasal Western Blot	-	SP-C, SP-B	SP-A, SP-B

Birçok ailede uzamış ve respiratuar distresli olgularda doku analizleri ile konjenital alveoler proteinozis ve SpB gen mutasyonu gösterilmiştir (Tablo 1).

Sonuç olarak, yenidoğan döneminde respiratuar distresin az görülen, ancak fatal olan bu antitesinin tanısının, histopatolojik olarak yapılması, genetik danışma açısından önemlidir.

## Kaynaklar

- Mazzone P, Thomassen MJ, Kavuru M. Our new understanding of pulmonary alveolar proteinosis: what an internist needs to know. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 977-8.
- Aaron H, LM Noguee, F C Sessions. Pulmonary Alveolar Proteinosis. In: Behrman, Kleigman, Jenson Eds, Nelson Textbook of Pediatrics. 17 th edition, Philadelphia: Elsevier Science, 2004; 1453-54.
- DeMello DE, Lin Z. Pulmonary alveolar proteinosis: a review. *Pediatr Pathol Med* 2001; 20: 413-32.
- Tredano M, De Blic J, Griese M, Fournet JC, Elion J, Bahua M. Clinical biological and genetic heterogeneity of inborn error of pulmonary surfactant metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 90-108.
- Lin Z, de Mello DE, Batanian JR, Khamash HM, DiAngelo S, Luo J, Floros J. Abberant SP-B in lung tissue of patients with congenital alveolar proteinosis (CAP). *Clinical Genetics* 2000; 57: 359.
- Williams GD, Christodoulou J, Stack J, Symons P, Wert SE, Noguee LM. Surfactant protein B deficiency: clinical, histological and molecular evaluation. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 214-20.
- Bianchi DW. Prenatal Genetic Diagnosis. Surfactant Protein B Deficiency. In: Taeusch HW. Ballard RA (Eds), Avery's Diseases of the Newborn. 7th edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; 223.
- Gomez M, Hansen T, Corbet A. Therapies for Interactable Respiratory Failure. Congenital Alveolar Proteinosis Owing to SP-B Deficiency. In: Taeusch HW. Ballard RA (eds). Avery's Diseases of the Newborn, 7th ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998; 623.
- Mildenberger E, deMello D E, Lin Z, Kössel H, Hoehn T, Versmold T Hans. Focal congenital alveolar proteinosis associated with abnormal surfactant protein B messenger RNA. *Chest* 2001; 119: 645-647.
- Stanley E, Lieschke GJ, Grai D, Metcalf D. Granulocyte/macrophage colony stimulating factor deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5592-6.
- Williams GD, Christodoulou J, Stack J, Symons P, Wert SE, Murell MJ, Noguee LM. Surfactant protein B deficiency: clinical, histological and molecular evaluation. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 214-20.
- Floros J, Kala P. Surfactant proteins: molecular genetics of neonatal pulmonary diseases. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 365-84.
- Noguee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L. A mutation in surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multipl kindreds. *J Clin Invest* 1994; 93: 1860-3.
- Tredano M, Blic JD, Griese M, Fournet JC, Elion J. Clinical, biological and genetic heterogeneity of inborn errors of pulmonary surfactant metabolism: SP-B deficiency and alveolar proteinosis. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 90-108.

### Yazışma adresi:

Dr. Timur Meşe  
1382 Sok. No: 31, 2/4 Alsancak, İzmir  
Tel : 0 232 - 251 01 34  
İş Tel : 0 232 - 489 56 56 / 31 14