

PULMONER ALVEOLER PROTEİNOZİS BİR OLGU NEDENİYLE

A CASE REPORT WITH PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS

Dr. N. KALAÇ*,
Dr. B. ERDEN*,
Dr. G.E. AYTEN*,
Dr. B. SAMURKAŞOĞLU*,
Dr. G. FINDIK**,
Dr. S. KAYA**,
Dr. Y. AĞAÇKIRAN***

ÖZET

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP); alveollerde periodic acid- Schiff (PAS) metodu ile pozitif boyanan fosfolipoproteinöz materyalin birikimi ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen nadir görülen diffüz bir akciğer hastalığıdır. Hastalığın ilk belirtisi yavaş ilerleyen dispnedir. Radyolojik olarak bilateral alveoler infiltrasyonlar görülür. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern saptanır. Tanıya sıklıkla transbronşial biyopsi veya bronkoalveoler lavaj (BAL) ile ulaşılabilir. Açık akciğer biyopsisi altın standard tanı yöntemidir. 45 yaşında kuru öksürük şikayeti ile başvuran ve açık akciğer biyopsisi ile pulmoner alveoler proteinozis tanısı alan hasta literatürler gözden geçirilerek sunulmuştur.

Anahtar kelimeler : Pulmoner alveoler proteinozis

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

** Atatürk Göğüs hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi

*** Atatürk Göğüs hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji

İletişim adresi:

Dr. Berna Erden

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

drbernagebes@mynet.com

SUMMARY

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP), a rarely seen diffuse pulmonary disease of unknown etiology, is characterised with accumulation of periodic acid Schiff (PAS) positive phospholipoproteinous material in alveoli. The disease usually presents with slowly progressing dyspnea. Alveolar infiltrations are seen bilaterally on radiographs. Pulmonary function tests reveal a restrictive pattern. Diagnosis is commonly achieved by transbronchial biopsy or bronchoalveolar lavage. Surgical lung biopsy is still a gold standart for the diagnosis of PAP. A forty-five-year-old female patient who was admitted with dry cough and diagnosed as having PAP with surgical lung biopsy is presented with a review of current literature.

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis

GİRİŞ

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP); sürfaktan proteinleri ve fosfolipidden zengin amorf, insolubl, periodid acid- Schiff (PAS) pozitif boyanan materyalin alveollerde ve bronşiolerde yoğun olarak depolanması ile karakterize akciğerlerde sınırlı kalan ve nadir görülen bir hastalıktır. Alveoler fosfolipidozis olarak da bilinmektedir¹. Olgumuz PAP' in nadir görülmesi, etyolojik faktör saptanmaması ve açık akciğer biyopsisi ile tanı konulması nedeniyle, literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

45 yaşında miller tüberküloz ön tanısıyla hastanemize sevk edilen kadın hasta, bir yıldır süregelen kuru öksürükten yakınmaktaydı. Hastanın özgeçmişinde sigara öyküsüne, çevresel ve mesleki bir maruziyete rastlanmadı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde tanisyon arteriel:110-70 mmHg, nabız: 80 / dak, ateş: 36,5 °C idi. Solunum sistemi muayenesinde; solda solunum sesleri azalmıştı. Ral veya ronkus duyulmadı. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Eritrosit sedimentasyon hızı: 40 mm/ saat, hemogloblin 14.1g/dl hematokrit % 40.7, lökosit sayısı 6160/mm³, trombosit sayısı 301000/ mm³ idi.Rutin biyokimya tetkikleri normal sınırlardaydı. Arteryel kan gazında; PCO₂: 26.8, PO₂:71.7, pH: 7.46 O₂ sat: % 95, P(A-a) O₂: 45 idi. Şant fraksiyonu %15 olarak hesaplandı. Solunum fonksiyon testlerinde; FVC: % 71 (2,42 lt), FEV₁: %62 (1,82 lt), FEV₁/FVC: %75, DLCO: %69, DLCO/ VA: %86 idi.



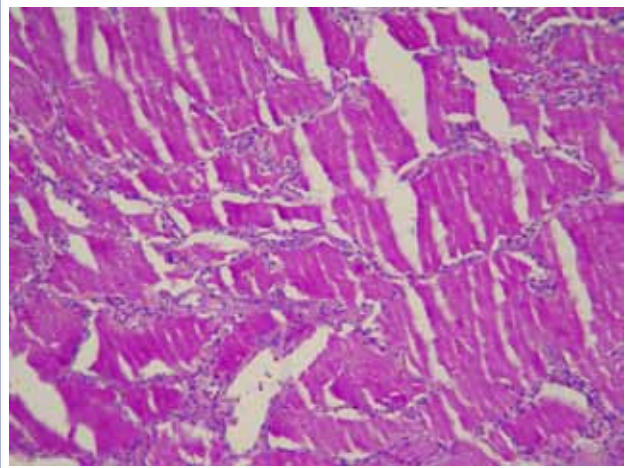
Resim 1. PA akciğer grafisi

Postero-anterior akciğer grafisinde (resim 1) bilateral orta ve alt zonlarda nonhomojen dansite artışı mevcuttu. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (resim 2); paratrakeal, prekarinal ve aortikopulmoner 1 cm büyüklüğünde lenf nodları, her iki akciğer parankim alanlarında orta ve alt loblarda daha belirgin nonhomojen infiltrasyon ile uyumlu görünüm izlendi



Resim 2. Olgunun toraks bilgisayarlı tomografi kesiti

Hastaya tanisal amaçlı fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapıldı. FOB da her iki sistem subsegmentlerine kadar açık izlendi. Sol alt lob posteriordan transbronşial biyopsi (TBB) alındı. Hipotansiyon geliştiğinden bronşial lavaj alınamadan işleme son verildi. Transbronşial biyopsi(TBB) sonucu nonspesifik değişiklikler içeren akciğer parankimi olarak raporlandı.



Resim 3. Olgunun alt lob wedge rezeksiyon patoloji preparatında alveol lümenlerinde PAS pozitif, diastaz dirençli amorf materyal birikimi izlenmektedir.

TBB tanısal olmadığından sol torakotomi ile alt lob wedge rezeksiyon yapıldı. Patoloji sonucunda alveol lümenlerinde asellüler ince granüler , eozinofilik materyal birikimi izlendi. Yapılan biyokimyasal boyamada bu materyal PAS pozitif, diastaz dirençli olup alveoler lipoproteinozis olarak raporlandı (resim 3).

Total akciğer lavajı açısından değerlendirilen hasta belirgin dispnesinin olmaması ve kan gazında hipoksemisinin olmaması nedeniyle total akciğer lavajı alınmayarak klinik takibe alındı.

TARTIŞMA

PAP ilk kez 1958 yılında Rosen, Castleman ve Liebow tarafından tanımlanmıştır².

Tip 2 pnomositlerde aşırı sürfaktan yapımı ve sürfaktanın geri emilimindeki dengenin bozulması ile ilişkili olarak alveoler boşluklar progressif olarak fosfolipoproteinaz materyel ile dolar³. Akciğerlerde epitel hücrelerinin granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) sekrete ettikleri bilinmektedir. GM-CSF ; sürfaktan klirensi için önemli bir maddedir. GM-CSF eksikliği ya da GM-CSF fonksiyon bozukluğu alveollerde sürfaktan protein ve fosfolipidlerinin birikimine neden olmaktadır^{1,4}.

PAP konjenital, primer ve sekonder olmak üzere üç formdan oluşur. İmmün histokimyasal ve genetik çalışmalar, konjenital alveoler proteinozisin sürfaktan proteinlerinin bir veya daha fazlasındaki anormallikten kaynaklandığını göstermektedir^{5,6}. Konjenital PAP, neonatal dönemde hayatı tehdit eden ciddi hipoksemi ile seyreder ve toplam olguların %2 sini oluşturur. Otozomal resesiftir. Sürfaktan protein (SP)-b geni defekti veya GM-CSF geni defekti sonucu meydana gelir. Konjenital PAPlı infanlar tüm tedaviye rağmen bir yıl içinde kaybedilirler^{7,8}.

Olguların %90 ında görülen form önceden sağlıklı olan yetişkinlerde görülen primer (idiyopatik) PAPdır. Primer ve sekonder formlar histopatolojik olarak değil de, sürfaktan apoproteinini boyama şekline göre ayrılabilirler. Primer formda intraalveoler materyal uniform boyanırken, sekonder formda lokal veya zayıf boyanır. Primer PAPlı olguların serum ve BAL sıvısında GM-CSF ye karşı nötralizan bir antikorun varlığı saptanmıştır⁷. Çoğu olguda altta yatan bir neden saptanamaz ve primer PAP olarak tanımlanır⁹.

Sekonder PAP toplam olguların %5-10 unun oluşturur. Sıklıkla infeksiyonlar (mikobakteri enfeksiyonları, nokardiyozis, kriptomokokozis, mukomikozis, histoplazmozis, pnömosistozis, HIV, maligniteler (lösemi, lenfoma) ve çeşitli toz maruziyetleri (silika, metal tozu, kimyasallar) sonucu oluşur^{1,7}. Özdemir ve ark. metal tozları teması ile olduğunu düşündükleri bir PAP olgusu yayınlamışlardır¹⁰. Olgumuzda etyolojik faktör tespit edilememiş olup primer PAP olarak kabul edilmiştir.

PAP genellikle 20-50 yaşlar arasında görülür. Erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha saktır. Bizim olgumuz kadın olup, 45 yaşındaydı. Gerçek prevalansı bilinmemektedir. Yüzbinde 0,37 ile 1 arasında olduğu bildiren yayınlar vardır^{1,7}. Çin 'de 1965 ile 2006 yılları arasında 241 olgu saptanmıştır¹¹. Bütün dünya da ilk tarif edildiği 1958 den 2002 yılına kadar 410 olgu bildirilmiştir¹¹.

Sigara içen bireylerde hastalık insidansı artmaktadır¹. Bizim olgumuz sigara kullanmamıştı. PAP ın başlıca semptomu egzersizle ortaya çıkan veya artan dispne ve kuru öksürüktür. Ayrıca hemoptizi ve göğüs ağrısı da saptanabilir^{1,12}. Hastamızda sadece kuru öksürük şikayeti vardı.

Fizik muayene bulguları çok azdır. Olguların %20 -40' ında tutulan akciğer alanlarında inspiryum sonu ince raller vardır. % 30-50 olguda çomak parmak görülür¹.

Laboratuar bulguları nonspesifiktir. Solunum fonksiyon testinde restriktif tipte bozukluk izlenebilir. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ve alveol volümüne oranı tipik olarak azalmıştır. Arteriel PO₂ ve oksijen saturasyonu azalmış, P(A-a) gradienti artmıştır.

PA akciğer grafide diffüz ya da yama tarzında genellikle bilateral simetrik perihiler ya da periferik akciğer alanlarında belirgin olan, asiner infiltratlar ve hava bronkogramları görülür. Akciğer grafideki görünüm nedeniyle milier tüberküloz düşünülüp antitüberküloz başlanan hastalar bildirilmiştir^{2,5,8,10}. Bizim hastamız da kliniğimize milier tüberküloz ön tanısıyla gönderilmişti.

Bilgisayarlı akciğer tomografisi ve HRCT daha tanıtıcıdır. Hiler ya da perihiler alveoler konsolidasyon, sağlam akciğer alanlarından keskin sınırlarla ayrılan interlobüler ve lobar septal kalınlaşmaların eşlik ettiği

buzlu cam alanlarının olduğu coğrafi dağılım mevcuttur. Bu alanlara "kaldırım taşı görünümü" denir. Kaldırım taşı görünümü; pnömosistis carini pnömonisi, akut radyasyon pnömonisi, pulmoner hemoraji, usual intersitisyel pnömoni veya ilaçlara bağlı pnömonide de olabilir⁵.

Tanıya transbronşial biyopsi veya bronkoalveoler lavaj (BAL) ile ulaşılabilir. Açık akciğer biyopsisi altın standart tanı yöntemidir. BAL, PAP tanısında oldukça önemlidir. BAL'ın süt gibi opak makroskopik görünümü tanı koydurucudur². PAS + boyanma özelliği ile tanı kesinleşir¹³. BAL veya transbronşial biyopsi materyalinin güçlü bir şekilde PAS + boyanması dışında diastaz rezistansı göstermesi önemlidir. Hem ışık hem de elektron mikroskopisinde alveollerini dolduran proteinden zengin materyal ortaya çıkarılır².

Fang-Chi Lin ve arkadaşları 15 idiopatik pulmoner alveoler proteinozisli hastanın BAL sıvısında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek TNF, IL-6, IL-8, CCL4 (Chemokine Cmotif ligand 4), CCL2 (Chemokine Cmotif ligand 2), SFTPD (Surfaktan protein D) ve KL-6 (Kerbsvon Lungren 6 antijeni) bulmuşlardır. Bu proteinler hastalığın tanısında ve aktivite tayininde değerli olabilir¹⁴.

PAP'ın doğal seyri değişken olabileceği için oluşan fizyolojik bozukluğun şiddetine hastalığın progresyonuna ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak tedavi kararı verilir. Tedavi genel olarak solunum semptomları yaşam kalitesini düşürdüğünde ve akciğer fonksiyonları bozulduğunda düşünülmalıdır^{15,16}. Son yıllarda GM-CSF eksikliğinde PAP benzeri pulmoner anormallikler

geliştiği gösterilmiş ve PAP olgularında tüm akciğer lavajına alternatif veya yardımcı tedavi olarak GM-CSF tedavisi de yapılabileceği öne sürülmüştür¹⁷.

PAP olgularında gelişen fırsatçı enfeksiyonlar için antibiyotik ve bronkopulmoner lavaj gibi destekleyici tedavilerle pulmoner fonksiyonların düzeltilmesi sağlanır¹⁷.

Masif bronkoalveoler lavaj (MBL) PAP tedavisinde etkin standart bir yöntemdir. MBL uygulamak için başlıca kriterler; istirahatte 60 mmHg dan düşük PaO₂ değeri, p(A-a) O₂ nin 40 mmHg ; şant fraksiyonunun %12 den fazla oluşu ve minimal eforla oluşan dispne^{15,16}.

MBL genel anestezi altında uygulanır. Her iki akciğer eşit etkilenmiş ise ilk olarak sol akciğere uygulanır. Çift lümenli tüp ile hasta entübe edilir. Lavaj sıvısı olarak vücut ısısında %0,9 NaCl kullanılır. Akciğer her biri 5-8 dakika süren seanslarla ve her seferinde 700-1000 ml serum fizyolojikle doldurulur. Her dolum işleminin ardından akciğer drene edilir. Drenaj sıvısı berraklaşana kadar işleme devam edilir. Diğer akciğerin total akciğer lavajı için bir hafta beklenir. Bu işlem sırasında anestezi tarafından hastanın vücut ısısı, hemodinamisi ve arter kan gazı takibi yapılır.

Bizim hastamızda MBL endikasyonu olmadığından hasta takibe alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Samurkaşoğlu B, Akkalyoncu B. Pulmoner alveolar proteinoz İn: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları. Editör: Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B. 1.baskı. Ankara: Mesut matbaacılık 2004; 351-363.
2. Çiftçi TU, Şipit T, Apaydın Z, Çoban G, Oğuz D. Pulmoner alveoler proteinozis (Bir olgu nedeniyle) Solunum hastalıkları 2001; 12:71-74.
3. Köktürk N, Oğuzölgen K, Türктаş H, Mahli A. A case report: Pulmonary alveolar proteinosis. Turkish Respir J 2000;1:68-71.
4. Juvet SC, Hwang D, Waddel TK, Downey GP. Rare lung diseases 2: Pulmonary alveolar proteinosis. Can Respir J 2008;15(4): 203-210.
5. Seyfikli Z, Gönlluğur U, Berk S, Arıcı S, Kap M. Primary alveolar proteinosis and review of the literature .Turkish Respiratory Journal 2001;2:36-39.
6. Polat G, Yılmaz U, Yalnız E, Ermete S, Utkaner G. Pulmoner alveoler proteinozis: Olgu sunumu İzmir Göğüs Hastanesi dergisi 2003 ;17(2):73-77.
7. Kùpeli E, Karnak D. Pulmoner alveoler proteinozis. Akciğer hastalıkları 2008;3(3): 84-92.
8. Garg G, Sachdev A, Gupta D. Pulmonary alveolar proteinosis. Indian pediatrics 2009;46(17):521-523.
9. Kaçar N, Ünsal Ş, Çakan A, Turksavul F, Ermete S, Güçlü ZS. Pulmoner alveoler proteinozis (olgu sunumu) Tüberküloz ve toraks dergisi 2000;48(2):162-166.
10. Özdemir N, Ardıç S, Tel N, Ekici M, Metintaş M, Çerezci V ve ark. Parankim fibrozisinin eşlik ettiği pulmoner alveoler proteinozis. Solunum hast. 1991;2(1):55-60.
11. Xu Z, Jing J, Wang H, Xu F, Wang J. Pulmonary alveolar proteinosis in China: A systematic review of 241 cases. Respirology 2009;14:761-766.
12. Tutar N, Gülmez İ, Hasdıraz L, Büyükoğlan H, Demir R, Oymak FS. Pulmoner alveoler proteinozis(vaka sunumu) Solunum 2009;11(1):43-45.
13. Chung- Wei Chou, Fang-Chi Lin, Su-Mei Tung, Rank-Dik Liou, Shi-Chuan Chang . Diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis . Arch Intern Med 2001; 161:562-566.
14. Fang-Chi Lin, Yi-Chu Chen, Shi-Chuan Chang. Clinical importance of bronkoalveolar lavage fluid and blood cytokines, surfactant protein D and kerbs von lungren 6 antigen in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis . Mayo Clin Proc 2008;83(12):1344-1349.
15. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, Corsica A, Zoia Mc, Colato S, ve ark.. Long term durable benefit after lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2004;23:526-531.
16. Sazak HG, Göktaş U, Alagöz A, Gülhan M, Şahan L, Şavkılıoğlu E, ve ark. Pulmoner alveoler proteinoziste uygulanan masif alveoler lavajda anestezi (olgu sunumu). GKD Anest Yoğun Bakım Derneđi Dergisi 2003;9:77-81.
17. Uyar M, Elbek O, Çiftçi N, Şanlı M, Bakır K, Dikensoy Ö. Fatal seyirli pulmoner alveoler proteinozis. Tur Toraks Der 2008;9:177-180.