

Pulmoner alveoler proteinozis

Pulmonary alveolar proteinosis

Hadice Selimoğlu Şen¹, Ayşe Dallı¹, Ömer Faruk Önder¹, Abdurrahman Abakay¹, Uğur Fırat²,
Şevval Eren³, Abdurrahman Şenyiğit¹

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 07.07.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 11.11.2010

ÖZET

Pulmoner alveoler proteinozis alveollerde lipoproteinoz materyalin birikimi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Otuzaltı yaşında erkek hasta, yaklaşık 5 ay önce başlayan nefes darlığı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon görüldü. Arter kan gazında (AKG) : pH:7.44, pCO₂: 36 mmHg, pO₂: 49 mmHg, SaO₂: %85, HCO₃: 24 mmol/L olarak saptandı. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinde (YRBT) bilateral yaygın buzlu cam alanları ve bu alanlarda interlobuler septal kalınlaşmalar raporlandı. Üç defa yapılan balgam mikroskopisinde, post bronkoskopik balgamda ve bronkoalveoler lavajda aside dirençli bakteri saptanmadı. Hastaya video destekli torakoskopik cerrahi ile wedge rezeksiyon yapıldı ve patoloji sonucu "Pulmoner Alveoler Proteinozis (PAP)" olarak raporlandı. Hastaya genel anestezi altında masif akciğer lavajı planlandı. Yatışından itibaren klinik düzelme görülen hastanın takiplerde AKG değerleri de düzelme eğilimine girdi. Oksijensiz AKG'da parsiyel oksijen basıncı 65 mmHg'ye yükselen hasta lavaj yapılmadan takibe alındı. Kontrol PA akciğer grafisi ve YRBT'de belirgin radyolojik düzelme saptandı. Üç ay sonra yapılan kontrol YRBT'sinde lezyonlar radyolojik olarak tamamen gerilemişti. Sonuç olarak dispne şikayeti ile başvuran hastalarda, radyolojik bilateral infiltrasyon varlığında, ayırıcı tanıda nadir bir hastalık olan PAP da düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner alveoler proteinozis, nefes darlığı, masif akciğer lavajı

ABSTRACT

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disease characterized by the accumulation of lipoproteinosis material within the alveoli. A 36 age male patient applied to our hospital with dyspnea that began 5 months ago. Bilateral diffuse infiltration on postero-anterior chest graphy was seen. Arterial blood gas measurements (ABG) was: pH:7.44, pCO₂: 36 mmHg, pO₂: 49 mmHg, SaO₂: 85%, HCO₃: 24 mmol/L. High resolution computed tomography (HRCT) reported as bilateral diffuse ground glass areas and interlobuler septal thickening on this areas. Asido resistant bacillus was negative in sputum at three times and was also negative in post bronchoscopic sputum and bronchoalveoler lavage material. Wedge resection was made by video-assisted thoracoscopic surgery. Histopathology report of biopsy material revealed "Pulmonary alveolar proteinosis (PAP)". Massive lung lavage under general anesthesia was planned for patient. Clinical improvement was seen in patient beginning from admission and ABG measurements entered the recovery trend in follow-up. Partial pressure of oxygen was increased to 65 mmHg and patient was followed without lung lavage. Control chest radiography and HRCT showed significant radiological improvement. After three months, radiological lesions had completely regressed at control HRCT. As a result, in patients with symptoms and radiologically bilateral diffuse infiltration physicians should consider PAP as a rare disease in the differential diagnosis.

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis, dyspnea, massive lung lavage

Yazışma Adresi /Correspondence: Yrd.Doç.Dr Abdurrahman Abakay

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Diyarbakır, Türkiye Email:arahanabakay@hotmail.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP); alveollerde ve terminal hava yollarında, sürfaktan, fosfolipit ve proteinlerinin ilerleyici birikimi ile karakterize alveollerdeki gaz değişimini bozan, ender görülen bir sendromdur.¹ Nadir görülen PAP, ilk kez 1958'de Rosen, Castleman ve Liebow tarafından tanımlanmıştır.² Günümüze kadar literatürde yaklaşık 500 olgu yayınlanmıştır.¹

Pulmoner alveoler proteinozis üç forma ayrılır.¹

1. Primer PAP (idiopatik PAP)

2. Sekonder PAP: Etiyolojik bir ajana veya klinik bir duruma maruziyet sonrası, alveoler makrofajların fonksiyonunda ve sayısında azalmayla karakterizedir. Ağır inorganik tozlara (silika, titanyum, alüminyum vb.), hematolojik ve onkolojik hastalıklar (lösemiler, lenfomalar ve malignite), HIV ve *P.carinii* enfeksiyonlarında

3. Konjenital PAP: Sürfaktan ile ilişkili proteini-B ve C sentezleyen genlerdeki homozigot defekten dolayı neonatal infant ve çocuklarda çok nadir görülen bir durumdur.

Bu yazıda PAP tanısı koyduğumuz olgu sunularak nadir görülen bu hastalığın tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU

Otuz altı yaş erkek hasta yaklaşık 5 ay önce başlayan ve eforla artan nefes darlığı şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın 20 paket-yıl sigara öyküsü mevcuttu, ancak nefes darlığındaki artış nedeni ile son iki aydır sigara içmiyordu. Hastanın nefes darlığı ile birlikte kuru öksürük şikâyeti de mevcuttu. Dış merkezde çekilen postero-anterior (PA) akciğer grafisinde ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinde (YRBT) bilateral yaygın infiltrasyon görülen hasta hastanemize sevk edilmişti (Resim 1, 2).

Hastanın fizik muayenesinde bilateral orta alt akciğer alanlarında ince ralleri mevcuttu. Arter kan gazında (AKG) pH:7.44, pCO₂: 36 mmHg, pO₂: 49 mmHg, SaO₂: %85, HCO₃: 24 mmol/L olarak saptandı. Hastaya 2 Lt/dk'dan nazal kanül ile oksijen başlandı. Solunum fonksiyon testleri normal saptandı. Laboratuvar bulgularında anormal sonuca rastlanmadı. YRBT sonucu bilateral yaygın buz-

lu cam alanları ve bu alanlarda interlobuler septal kalınlaşmalar "Arnavut kaldırımı görünümü" raporlandı. Üç defa yapılan balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB) görülmedi. Hastaya fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Normal bronkoskopik bulgular izlendi. Post bronkoskopik balgamda ve bronkoalveoler lavajda ARB saptanmadı. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısının makroskobik görünümü süt rengiydeydi ve sitolojik incelemesi benign olarak değerlendirildi.

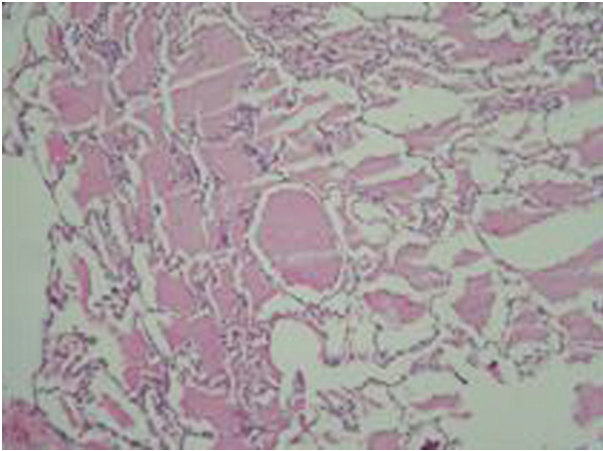
Hasta Göğüs Cerrahi kliniği ile konsülte edildi. Hastaya video destekli torakoskopik cerrahi (VATS) ile wedge rezeksiyon yapıldı. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde alveolar luminal boşlukların eozinofilik proteinöz materyal ile dolu olduğu, histokimyasal boyamada PAS boyası ile eozinofilik materyalin pozitif boyandığı saptandı ve tanı PAP olarak raporlandı (Resim 3). Hastaya genel anestezi altında masif akciğer lavajı planlandı. Yatışından itibaren klinik düzelme görülen hastanın takiplerde AKG değerleri de düzelme eğilimine girdi. Oksijensiz AKG'da parsiyel oksijen basıncı 65 mmHg'ye yükselen hasta lavaj yapılmadan takibe alındı. Kontrol PA akciğer grafilerinde radyolojik düzelme saptandı. 3 ay sonra yapılan kontrol YRBT'sinde lezyonlar radyolojik olarak tamamen gerilemişti (Resim 4). AKG'da pH:7.43 pCO₂: 36,7 mmHg, pO₂: 90.4 mmHg, SaO₂: %98, HCO₃: 24,3 mmol/L Hasta halen tedavisiz takibinin 7. ayında ve klinik ve radyolojik olarak remisyonundadır.



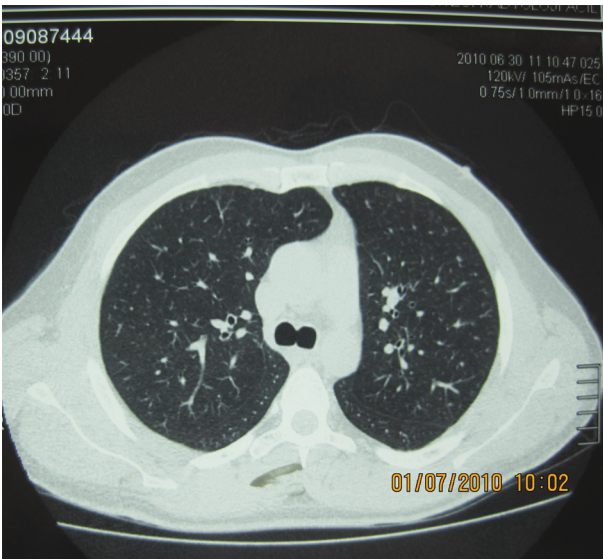
Resim 1. İlk başvurudaki postero-anterior akciğer grafisi görüntüsü



Resim 2. İlk başvurudaki yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi görüntüsü



Resim 3. Akciğer biyopsisi histopatolojik kesitinde alveoler boşlukları dolduran eozinofilik proteinöz materyal görülmektedir (H&E boyama, x100).



Resim 4. Kontrol yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi görüntüsü

TARTIŞMA

Pulmoner alveoler proteinozis alveollerde lipoproteinoz materyalin birikimi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. İlk belirtisi genellikle yavaş ilerleyen dispnedir. Radyolojisinde, bilateral alveoler infiltrasyonlar mevcuttur. Teşhis sıklıkla segmental bronş lavaj, BAL veya tanı yetersizse cerrahi ile alınan intraalveoler materyalin incelenmesi ile konulur.

Sürfaktan; hava-sıvı-doku aralığında yüzey gerilimini azaltarak alveoler duvar kollapsını engelleyerek, akciğerlerin mekanik fonksiyonunda çok önemli rol oynayan bir maddedir.¹ Hastalığın patogenezinde sürfaktanı alveollerden temizleyen makrofaj fonksiyonlarındaki bozukluğun ve sürfaktan üretimi ile temizlenmesi arasında gelişen dengesizliğin rol oynadığı ileri sürülmüştür.³ Claypool ve arkadaşları bu konuda alveol makrofajlarının fonksiyon bozukluğunun sorumlu olduğunu göstermiştir.² Yakın bir geçmişte, deneysel olarak farelerde granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) geni inhibe edilerek insanlarda görülen PAP ile aynı özelliklere sahip bir patoloji oluşturulmuştur. Pulmoner kaynaklarından biri tip II pnömosit olan GM-CSF, sürfaktan homeostazisinden sorumludur.^{2,4} GM-CSF, IL 3 ve IL 5'in ortak reseptörü βc (beta zincir)' den sorumlu genin defekti de yine PAP patogenezinde rol oynar. Bu tür mutasyonlar sonucu alveoler makrofaj fonksiyonlarında belirgin bozulma ortaya çıkar.⁵

Olguların 1/3'ü asemptomatiktir ve rutin radyolojik tetkikler sırasında ortaya çıkarılır. Efor dispnesi olguların yaklaşık yarısında bulunur. Beraberinde kuru öksürük ya da jelatin kıvamında ve taniya yönlendirecek özellikte balgam öyküsü bulunabilir.⁶ Bizim hastamızda da eforla artan ancak istirahatte mevcut nefes darlığı ve kuru öksürük şikayeti mevcuttu. Halsizlik, kilo kaybı, subfebril ateş ve plöretik tipte göğüs ağrısının da görülebildiği bildirilmiştir. Fizik muayene bulguları genelde normaldir. Olguların %20'sinde inspiratuar raller duyulabilir. Bizim hastamızda da bilateral inspiratuar ince raller mevcuttu. Solunum fonksiyon testlerinde orta dereceli restriktif solunum fonksiyon bozukluğu, karbon monoksit (CO) difüzyon testinde orta dereceli azalma çoğu olguda görülür. Ancak bizim olgumuzda solunum fonksiyon testi ve CO difüzyon kapasitesi normal sınırlarda idi. PAP tanılı olguların karakteristik radyografik bulguları; yamalı ve birleşme

eğilimi gösteren nodüler infiltratlar, yarasa kanadı görünümü ve buzlu cam dansiteli alanlardır.³

Literatürde yerleşim olarak akciğer periferinin korunduğu⁷ bildirilmektedir. Olgumuzun akciğer grafisinde orta alt zonlarda homojen dens konsolidasyon mevcuttu. YRBT'deki genel görünüm, septal çizgilerin varlığı nedeniyle coğrafya atlasına benzetilir ve bu bulgu PAP için tipiktir.⁴ Ayrıca retikulonoduler ve buzlu cam dansiteli alanlar, septal kalınlaşma ve kaldırım taşı görünümü saptanabilir.^{3,8} Bizim olgumuzda YRBT, bilateral yaygın buzlu cam alanları ve bu alanlarda interlobuler septal kalınlaşmalar (Arnavut kaldırımı görünümü) olarak raporlandı.

Ülkemizden bildirilen olgular irdelendiğinde bu hastaların radyolojik görünümleri itibari ile yanlış tanı-tedavi aldıkları da görülmektedir.^{9,10} Hastamızın öncelikle YRBT bulguları gözönüne alınarak ayırıcı tanıda birtakım hastalıklar düşünüldü. Bunlar; kalp yetmezliği, infeksiyon ve alveoler hemoraji idi. Hastanın yaşı, klinik ve radyolojik bulguları kalp yetmezliği ile uyumlu değildi (PA AC grafide kardiyotorasik oran normaldi, hastada ortopne, paroksizmal nokturnal dispne yoktu). Hastada spesifik veya nonspesifik bir infeksiyon lehine herhangi bir laboratuvar bulgusu ve klinik özellik olmaması bu seçeneği ekarte ettirdi. Hastanın anemisinin ve hemoptizisinin olmaması, genel durumu oldukça iyi olması bizi alveoler hemorajiden uzaklaştırdı.

BAL, PAP tanısında oldukça önemlidir. Costabel ve Guzman BAL sıvısının beyazımsı süt görünümü ile birlikte, PAS pozitif globüllerin de gösterilmesinin tanısaldığını ve biyopsi gerekliliğini ortadan kaldırdığını savunmaktadır.¹¹ Bizim olgumuzda BAL sıvısında PAS pozitif globüller saptanmamıştı. Tanı için hemen her zaman biyopsi gerekmektedir. Transbronşiyal biyopsi genellikle yeterli doku örneğini sağlamaktadır.¹² Ayırıcı tanıda gitmek için daha geniş biyopsi gerektiğinde açık akciğer biyopsisi tercih edilebilmektedir. Bizim olgumuzda tanı VATS ile yapılan akciğer biyopsisi ile konuldu.

PAP'ta en etkin tedavi yöntemi masif akciğer lavajıdır. Önce daha fazla etkilenen akciğere lavaj yapılır eğer komplikasyon gelişmezse diğer akciğere ilk işlemden 3-7 gün sonra lavaj uygulanır.¹³

Hastalığın doğal gidişatı çok az anlaşılmıştır. Bizim vakamızda olduğu gibi bir çok vakada spon-

tan remisyonlar gözlenmiştir.¹⁴ Asamoto ve ark'ları törepatik lavaj uyguladıkları 51 olgunun %52'sinde, takibe aldıkları 17 olgunun %94'ünde semptom ve radyolojik bulgularında remisyon izlemişlerdir.¹⁵ Olgumuzda hastanede yattığı süre içinde belirgin radyolojik ve klinik regresyon izlendi. Benzer şekilde Seyfikli ve ark'ları da bir olguda hastanede yattığı süre içinde spontan radyolojik ve klinik remisyon izlemişlerdir.¹²

Hastanın genç olması, genel durumunun iyi olması ve radyolojik görünüm bizleri PAP'a yönlendirdi ve VATS ile yapılan akciğer biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesi bu düşüncemizi doğruladı. Hastada hematolojik bir malignite ve kimyasal madde maruziyet gibi altta yatan bir hastalık bulunmaması nedeniyle tanıyı primer PAP olarak kabul ettik.

Tedavi her hasta için gerekli değildir, belirli aralıklarla izlem yeterli olabilir. Ancak çoğu olgu tedaviye ihtiyaç duymakta ve olguların yaklaşık üçte birinde tekrarlayan lavajlara rağmen pulmoner fibrozis gelişmektedir.³

Tedavi endikasyonu koymak için göz önüne alınan kriterler;¹

1- İstirahatte veya egzersizle gelişen ciddi dispne

2- PaO₂<60-65 mmHg

3- Şant fraksiyonu> %10-12

4- Alveolar- arteriel O₂ gradienti ≥ 40 mmHg

Bizim olgumuzda bu kriterler bulunmadığı için tedavisiz izleme kararı alınmıştır. Üç-altı ay ara ile yapılacak radyolojik kontroller ve klinik verileri tarihlerde tedavi konusunda karar vermeye yardımcı olacaktır.

PAP olgularında gelişen fırsatçı enfeksiyonlar için antibiyotik ve bronkopulmoner lavaj gibi destekleyici tedavilerle pulmoner fonksiyonların düzeltilmesi sağlanır.³ İleri dönem olgularda akciğer transplantasyonu bir diğer tedavi seçeneğidir.

Olgumuzda tüm akciğer lavajı planlanırken hastada spontan klinik, radyolojik ve AKG düzelmesi izlenmiştir.

Sonuç olarak dispne şikayeti ile başvuran hastalarda, radyolojik bilateral infiltrasyon varlığında, nadir bir hastalık olan PAP da düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Persson A. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Fishman AP (ed). Pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw Hill Book Company, 1998:1225-30.
2. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosis pulmonary alveolar proteinosis. Chest 1997;11(5):460-6.
3. Menard KJ. Whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. J Perianesth Nurs 2005;20(2):114-26.
4. Tazi A, Soler P. Proteinose alveolaire. In: De Aubier M, Pariente R, eds. Pneumologie, 1st edn. Paris: Flammarion, 1996; 961-4.
5. Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in Gm-Csf / Il-3 / Il-5 reseptor common β Chain expression. J Clin Invest 1997; 100(12): 2211-7.
6. Prakash UB, Barham SS, Carpenter HA. Pulmonary alveolar phospholipoproteinosis: experience with 34 cases and a review. Mayo Clin Proc 1987;62(5): 499-503.
7. Maygarden SJ, Iacocca MV, Funkhouser WK, Novotny DB. Pulmonary alveolar proteinosis: a spectrum of cytologic, histochemical, and ultrastructural findings in bronchoalveolar lavage fluid. Diagn Cytopathol 2001; 24(4): 389-95.
8. Gülsün M, Arıyurek M, Demirkazık FB, Fırat P. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide Arnavut kaldırımı görünümü oluşturan bronşiolalveoler kanser ve pulmoner alveoler proteinozis: iki olgu sunumu. Bilgisayarlı Tomografi Bülteni 2002; 7(1): 38-40.
9. Çiftçi TU, Şipit T, Apaydın Z, ve ark. Pulmoner alveoler proteinozis (PAP) (Bir olgu nedeniyle). Solunum 2001; 12(1): 71-4.
10. Hızarcıoğlu M, Kayserili E, Ecevit C, ve ark. Pulmoner alveoler proteinozisli bir olgu. Ege Pediatri Bülteni 2003; 10(2): 151-4.
11. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2001; 7(3): 255-61.
12. Seyfikli Z, Gönüluğur U, Berk S, et al. Primary alveolar proteinosis and review of the literature. Turkish Respir J 2001; 2(1): 36-9.
13. Köktürk N, Oğuzülgen ÜK, Türkteş H, Mahli A. A case report: Pulmonary alveolar proteinosis. Turkish Respir J 2000; 1(1): 68-72.
14. Sivitanidis E, Tosson R, Wiebalck A, Laczkovics A. Combination of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and pulmonary lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15(4): 370-2.
15. Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis. Clinical observation of 68 patients in Japan. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995; 33(9): 835-45.