

Pulmoner Amiloidoz

Dr. Kuddusi CENGİZ, Dr. Cem ŞAHAN, Dr. Ertuğrul GÜNER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Amiloid birçok doku ve organda ekstraselüler biriken, fibriller yapıda, anormal bir proteindir. Amiloid birikimi inflamatuvar, kalıtsal veya neoplastik hastalıklarla ilişkili olabilir. İmmünglobulin bozukluklarının bir parçası olarak da gelişebilir. Akciğeri tutan amiloidozu ilk kez 1857'de Virchow tanımladı. Pulmoner amiloidoz ya sistemik amiloidozun bir parçası olabilir ya da solunum sistemi ile sınırlı kalabilir. Lokalize pulmoner amiloidoz nadirdir. Lokalize pulmoner amiloidoz; trakeobronşial, nodüler parankimal, diffüz interstisyel ve senil olmak üzere 4 formda görülür.

Anahtar kelimeler: Amiloidoz, pulmoner tutulum

✓ Pulmonary Amyloidosis

Amyloidosis results from the deposition of insoluble, fibrous amyloid proteins, nearly always in the extracellular species of organs and tissues. Amyloid deposition may occur in association with inflammatory, hereditary or neoplastic conditions. It may develop as part of a disorder of immunoglobulins. Virchow first described amyloid involving the lungs in 1857. Pulmonary amyloidosis may be localized to be respiratory tract or may be part of a widespread process involving many organs. Localized pulmonary amyloidosis is a rare disorder that appears in four forms; tracheobronchial, nodular parenchymal, diffuse interstitial and senile pulmonary amyloidosis.

Key words: Amyloidosis, pulmonary involvement

Amiloid; çeşitli klinik bozukluklarda görülen, birçok doku ve organda ekstraselüler biriken anormal protein yapısında bir maddedir. Bu proteinin temel belirleyicisi çift β kıvrımlı konfigürasyon gösteren fibrillerdir. Alkalin kongo kırmızısı doku boyası gibi doku boyaları ile amiloid ekstraselüler, pembe, ışığı geçiren bir madde olarak görülür. Eskiden nişastaya benzediğine inanıldığından "amiloid" olarak adlandırılmıştır.

Elektron mikroskobu ile amiloidin dallanmış, boyları belirsiz ve genişlikleri 7.5-10 nm olan fibrillerden oluştuğu gözlenmektedir. Fibriller olmayan, beş köşeli, P komponenti denen bir madde bu birikimlerin küçük bir bileşenini oluşturur. Amiloid birikimleri, biyokimyasal olarak farklı olan proteinlere göre sınıflandırılır (Tablo I).

Akciğeri tutan amiloidoz ilk kez 1857'de

tanımlandı. Bu tarihte Laser bir otopsi çalışmasında alt solunum yolunu tutan ilk amiloidoz olgusunu bildirdi⁽¹⁾. Bu zamandan sonra birçok olgu serisi yayınlansa da pulmoner amiloidoz sık görülmez. Pulmoner amiloidoz ya sistemik amiloidozun bir parçası olabilir ya da solunum sistemi ile sınırlı kalabilir. Pulmoner amiloidoz sınıflaması tablo II'de gösterilmiştir. Mayo Kliniklerinden 1980-1993 yılları arasında 27'si kadın, 28'i erkek olmak üzere 55 olgu bildirilmiştir⁽¹⁾. Bu serideki 55 hastanın; 38'i sistemik, 17'si lokalize pulmoner amiloidozlu vakalardı. Sistemik amiloidozluların 35'i primer, 2'si sekonder sistemik, 1'i ailesel amiloidozlu olgulardı.

Primer Sistemik Amiloidoz

Sıra dışı B lenfosit klonlarınca yapılan immün globülin hafif zincirlerinin (AL) de-

Tablo I. Amiloidin Sınıflandırılması.

Klinik Tanımlar	Amiloid Fibrilleri
Primer sistemik amiloidoz	AL
Sekonder sistemik amiloidoz	AA
Diyaliz ile ilişkili amiloidoz	β 2 mikroglobulin
Senil sistemik amiloidoz	Transthyretin (TTR)
Otozomal dominant polinöropati	TTR Apolipoprotein A ₁
Santral sinir sistemi amiloidleri	
Alzheimer hastalığı	β protein (A ₄)
Down sendromu	β protein (A ₄)
Hereditör serebral amiloid anjiyopati	
Dutch tipi	β protein (A ₄)
İzlanda tipi	Sistain
Amiloidin lokal tipleri	
Medüller karsinom	Prokalsitonin
İslet hücreli tümör	İslet amiloid polipeptit (IAPP)
Senil kardiyak amiloidoz	Atrial natriüretik peptid (ANP)
Kutanöz amiloidoz	Keratin

Tablo II. Pulmoner Amiloidozun Sınıflandırılması.

<i>Sistemik</i>	Primer sistemik amiloidoz Sekonder sistemik amiloidoz Ailesel sistemik amiloidoz
<i>Lokalize amiloidoz</i>	Noduler Trakeobronşial Senil Diffuz interstisyel Mediastinal ve hiler

polanması ile oluşur. AL ilk tanımlanan amiloid fibrilidir. Tipik olarak multipl myeloma ve benign monoklonal gamopati vakalarında görülür. Ayrıca makroglobulinemi, nodüler ve immünoblastik lenfomalarda da görülebilir. Genelde amiloid birikimi alveolar septumdadır. 1950'de Dahlin'in raporundan bu yana primer sistemik amiloidozun akciğeri tutma

eğilimi bilinmektedir⁽²⁾. Smith ve arkadaşları 26 primer sistemik amiloidozlu hastanın 23'ünde akciğer tutulumu olduğunu bildirdiler⁽³⁾.

Alveoler septumun tutulması, düzeltilemeyen gaz değişim bozukluğuna neden olan restriktif tip akciğer hastalığı ile sonuçlanır. Akciğer radyolojisi alveoler tutulumu esas alır. En sık interstisyel gölgelenme görülür. Kalsifikasyon ve 1-2 mm'den küçük nodüller görülebilir. Ayrıca akciğer grafisi normalde olabilir. Primer sistemik amiloidozda pulmoner tutulumu ait radyolojik görünümler tablo III'de gösterilmiştir.

Hastaların çoğunun semptomu ilerleyici dispnedir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern söz konusudur.

Primer sistemik amiloidozda ayrıca dilin massif infiltrasyonu obstrüktif-uyku apne

Tablo III. Primer Sistemik Amiloidozda Pulmoner Tutulumu Ait Radyolojik Görünüm.

İntertisyel görüntü
Retiküler
Retikülonodüler
Diffüz yamalanma
Alt loblarda opasiteler
Üst loblarda opasiteler
Tek taraflı plevral effüzyon
Bilateral plevral effüzyon
Plevral kalınlaşma
Normal

sendromuna neden olabilir⁽⁴⁾. Bu ancak, devamlı nasal pozitif basınçlı solunum desteği ile tedavi edilebilir. Diafragmanın amiloid ile infiltrasyonu sonucu solunum yetmezliği gelişebilir⁽⁵⁻⁷⁾. Miyokard tutulumu ile oluşan restriktif kardiyomyopati sonucu, transüdatif plevral effüzyon gelişebilir⁽³⁾. Pulmoner vasküler infiltrasyona bağlı pulmoner hipertansiyon da tanımlanmıştır⁽⁸⁾.

Plevral amiloidoz, AL proteininin plevrayı infiltrate etmesi sonucu oluşur. Kanoh ve arkadaşları 1996'da AL tipi amiloidozlu bir hastada plevral tutulumu gösterdiler⁽⁹⁾. Bu hasta; 45 yaşında, göz kapaklarında ve bacaklarında şişlik nedeniyle başvuran ve lambda tipi Bence-Jones proteinürisine bağlı nefrotik sendrom tanısı alan hastaydı. 3 yıl sonraki akciğer grafisinde sağda plevral effüzyon saptanmış ve yaptıkları plevra biyopsisinde AL tipi amiloid infiltrasyonunu göstermişlerdir. Mayo Kliniklerinin serisindeki 35 hastanın 2'sinde sağda plevral effüzyon, 2'sinde de bilateral plevral effüzyon saptanmıştır⁽¹⁾.

Primer sistemik amiloidozda pulmoner tutulum sağ kalımı fazla etkiler gibi gözükmemektedir. Mayo Kliniklerinin serisinde ölmeden önce tanı konulan 21 hastanın ortalama sağ kalım süreleri 16 aydır⁽¹⁾. Celli ve arkadaşları, primer sistemik amiloidozla ilişkili

12 pulmoner amiloidozlu olgunun sadece 1 tanesinde pulmoner tutulumun ölüme neden olduğunu göstermişlerdir⁽¹⁰⁾. Cordier ve arkadaşları ise hastaların yalnız %10 kadarının akciğer tutulumu sonucu öldüğünü öne sürmüşlerdir⁽¹¹⁾.

Primer sistemik amiloidozun en önemli nedeni multipl myelomadır. İlginç olarak Mayo Kliniklerinin serisinde pulmoner tutulumu olan 35 primer amiloidozlu hastanın 5'inde (%14), John Hopkins Hastanesi serisinde 31 hastanın 8'inde (%25.8) multipl myelom vardı⁽¹⁾. Bu nedenden, ayırıcı tanıda multipl myelomaya bağlı akciğer tutulumunu da göz önünde bulundurmak gerekir (Tablo IV).

Tedavide temel, sitotoksik alkilleyici ajanlarla monoklonal immunglobulin üretimini baskılamaktır. Risk-fayda oranı tartışmalıdır. Bu ilaçlara bağlı pulmoner toksisiteyi göz önünde bulundurmak gerekir.

Sekonder Amiloidoz

Kronik infeksiyon ve inflamatuvar bozukluklarda amiloidozun bu formu görülür. Temel proteini amiloid A (AA)'dır. AA proteini özellikle tüberküloz, lepra, kronik osteomyelit, bronşektazi, parenteral ilaç kullanımı, hipogamaglobülinemide görülür. Romatoid artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığında da AA proteini bulunabilir. Ailevi Akdeniz ateşi hastalarında ki amiloid birikimlerinde de AA proteini bulunur. Sekonder amiloidozla ilişkili pulmoner amiloidoz insidansı çok düşüktür. Mayo Klinikle-

Tablo IV. Multipl Myelomada Pulmoner Tutulum.

Parankim tutulumu	Nodüler tutulum
	Retikülonodüler tutulum
	Diffüz tutulum
Plevral tutulum	
Artmış pnömoni sıklığı	
Alveolar septal amiloidoz	

ri'nin çalışmasında; 55 pulmoner amiloidozlu hastanın 2'sinde sekonder amiloidoz vardı. John Hopkins serisinde ise 113 sekonder amiloidozlu hastanın 1'inde sekonder amiloidoza bağlı pulmoner amiloidoz vardı. Beer ve arkadaşları da Crohn hastalıklı bir olgunun otopsisinde, akciğerdeki multipl nodüllerde AA proteini olduğunu gösterdiler⁽¹²⁾.

Lokalize Pulmoner Amiloidoz

Genellikle alt solunum yollarını tutan, primer ve sistemik amiloidoz formlarının bulunmadığı lokal bir amiloidoz formudur. Çeşitli yerleşimlerde karşımıza çıkabilir.

Trakeobronşial amiloidoz; trakeobronşial ağacı tutan lokalize bir amiloid türüdür ve seyrek görülür (Tablo V). Amiloid fibrilleri submukozal yerleşir. Mayo Klinikleri'nin serisinde 17 lokalize pulmoner amiloidozlu hastanın 4'ünün de trakeobronşial amiloidoz vardı. Bunların 1'in de amiloidoz lokalize iken, 3'ün de tüm trakeobronşial ağaç boyunca yerleşmiş olduğu saptanmıştır. Thompson'un metaanalizinde, 67 trakeobronşial amiloidozlu hastanın 57'sin de multifokal submukozal plaklar ve 10'un da tümöre benzeyen amiloid kitlesi bulunuyordu⁽¹³⁾. Trakeobronşial submukozal amiloidoz depoları havayolu obstrüksiyonu, wheezing, dispne, öksürük, atelektazi ve kronik enfeksiyona neden olabilir. Bazen tümöre benzeyen amiloid kitlesi akut havayolu obstrüksiyonuna yol açabilir. Hui ve arkadaşları 14 hastanın 3'ünün bronş obstrüksiyonuna bağlı yineleyen pnömoni ya da

solunum yetmezliği sonucu öldüğünü bildirmişlerdir⁽¹⁴⁾.

Trakeobronkopati osteoplastika; trakeobronşial ağaç içinde kalsifiye ya da kıkırdaksı submukozal nodüllerle karakterize etyolojisi anlaşılamayan bir hastalıktır. Bu hastalık ile trakeobronşial amiloidoz arasında ilişki vardır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Trakeobronşial amiloidoz sonucunda bu hastalığın oluştuğuna inanılır^(18,19).

Pulmoner parankimal nodüller amiloid lezyonları genellikle asemptomatiktir ve seyrek görülürler. Mayo Kliniklerinin serisinde 7, Johns Hopkins Hastanesi serisinde 3, Hui ve arkadaşlarının serisinde 28 olgu bildirilmiştir. Nodüller tek ya da çoğul olabilir. Nodüllerin büyüklükleri ortalama 3 cm, genellikle 0.5-5 cm arasındadır⁽²⁰⁾. Bugüne kadar bildirilen en büyük nodül 15 cm'dir. Nodüller yavaş büyürler, kavitasyon ve kalsifikasyon gösterebilirler. Genelde alt loblara yerleşirler, çift taraflı olabilirler^(21,22). Büyük bir amiloid nodülüne bağlı gelişen pulmoner arterio-venöz fistül vakası bildirilmiştir⁽²³⁾. İki Sjögren sendromlu vakada multipl nodüller parankimal amiloid ile giden multipl pulmoner büller gösterilmiştir^(24,25). Nodüllerin tedavisi tartışmalıdır. Bası semptomları yoksa rezeksiyon gereksizdir. Soliter nodül ise maligniteyi dışlamak için rezeksiyon gerekebilir. Tümüne rezeksiyon önerenlerde vardır^(26,27).

Diffüz intertisyel tutulum çok nadir görülür. Genelde sistemik amiloidozla birlikte ama lokal şekilde de görülebilir. Mayo Klinikleri'nin serisinde hiç rastlanmaz iken, Hui ve arkadaşları 6 vaka bildirmişlerdir.

Mediastinal ve hiler amiloidoz çok nadir gelişir. Mediastinal veya hiler lenfadenopati yapabilir. Lenf nodları kalsifiye, tek veya çift taraflı olabilir. Amiloid izole mediastinal kitle şeklinde de karşımıza çıkabilir⁽²⁸⁾. Hiler lenfadenopati trakeobronşial amiloidozla beraber olabilir⁽²⁹⁾.

Pulmoner amiloidoz teşhisinde, kanama-

Tablo V. Trakeobronşial Amiloidoz Sıklığı.

	Lokal pulmoner amiloidoz	Trakeobronşial amiloidoz
Mayo Klinikleri serisi	17	4
Hui ve arkadaşları	48	14
Thompson (Metaanaliz)	126	67

ya yatkınlık nedeniyle biyopsi türü önemlidir. Amiloidin damara infiltrasyonu sonucu damar frajilitesi azalmıştır. α -2 plasmin inhibitör seviyesi azalmış ve doku plasminojen aktivatörü seviyesi artmıştır. Mayo Klinikleri'nin serisinde bronkoskopik akciğer biyopsisi yapılan 11 hastanın 2'sinde yaklaşık 100 ml kanama olmuştur. Birçok seride pulmoner amiloid nodül tanısı ince iğne aspirasyonu ile kanama komplikasyonu olmadan konmuştur (30-33). Strange'nin pulmoner parankimal amiloidozlu bir vakasında bronkoskopik akciğer biyopsisi sırasında kanama ve ileri derecede solunum yetmezliği gelişmiştir⁽³⁴⁾. Mayo Klinikleri'nin tanı için kullandığı biyopsi türleri tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI. Pulmoner Amiloidozda Biyopsi Türleri.

Biyopsi Türü	Hasta Sayısı
Otopsi	21
Açık akciğer biyopsisi	17
Bronkoskopik akciğer biyopsisi	11
Trakea veya bronş biyopsisi	2
Torakoskopik akciğer biyopsisi	1

Geliş tarihi : 27.09.1999

Yayına kabul tarihi : 22.02.2000

Yazışma adresi:

Dr. Kuddusi CENGİZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis. *Ann Int Med* 1996; 124: 407-413.
2. Dahlin D. Clasification and general aspects of amyloidosis. *Med Clin North Am* 1950; 34: 1107-1111.
3. Smith RR, Hutchins GM, Moore GW, et al. Type and

distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid. *Correlation with cardiac amyloidosis. Am J Med* 1979; 66: 96-104.

4. Lesser BA, Leeper KV, Conway W. Obstructive sleep apnea in amyloidosis treated with nasal continuous positive airway pressure. *Arch Int Med* 1988; 148: 2285-2287.
5. Streeten EA, Monte SM, Kennedy TP. Amyloid infiltration of the diaphragm as a cause of respiratory failure. *Chest* 1986; 89:7 60-762.
6. Santiago RM, Scharnhorst D, Ratkin G, et al. Respiratory muscle weakness and ventilatory failure in AL amyloidosis with muscular pseudohypertrophy. *Am J Med* 1987; 83: 175-178.
7. Ashe J, Borel CO, Hart G, et al. Amyloid myopathy presenting with respiratory failure. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992; 55: 162-165.
8. Shiue ST, McNally DP. Pulmonary hypertension from prominent vascular involvement in diffuse amyloidosis. *Arch Int Med* 1988; 148: 687-689.
9. Kanoh T. Pleural amyloidosis. *Rinsho Ketsueki* 1996; 37: 1293-1296.
10. Celli BR, Rubinow A, Cohen AS, et al. Patterns of pulmonary involvement in systemic amyloidosis. *Chest* 1978; 74: 543-547.
11. Cordier JF, Loire R, Brune J. Amyloidosis of the lower respiratory tract. Clinical and pathologic features in series of 21 patients. *Chest* 1986; 90: 827-831.
12. Beer TW, Edwards CW. Pulmonary nodules due to reactive amyloidosis (AA) in Crohn's disease *Thorax* 1993; 48: 1287-1288.
13. Thrompson PJ, Citron KM. Amyloid and the lower respiratory tract. *Thorax* 1883; 38: 84-87.
14. Hui AN, Koss MN, Hochholzer L, et al. Amyloidosis presenting in the lower respiratory tract. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 212-218.
15. Jones AW, Chatterji AN. Primary tracheobronchial amyloidosis with tracheobronchopatia osteoplastica. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 268-272.
16. Nienhuis DM, Prakash UBS, Edell ES. Tracheobronchopatia osteochondroplastica. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 689-694.

17. Martin CJ. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Arch Otolaryngol.* 1974; 100: 290-293.
18. Alroy GG, Lichtig C, Kaftori JK. Tracheobronchopathia osteoplastica: end stage of primary lung amyloidosis? *Chest* 1972; 61: 465-468.
19. Sakula A. Tracheobronchopathia osteoplastica: it relationship to primary tracheobronchial amyloidosis. *Thorax* 1968; 23: 105-110.
20. Rubinow A, Celli BR, Cohen AS, et al. Localized amyloidosis of the lower respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 603-611.
21. Desai RA, Mahajan VK, Benjamin S, et al. Pulmonary amyloidoma and hilar adenopathy. *Chest* 1979; 76: 170-173.
22. Holmes S, Desai JB, Sapsford RN. Nodular pulmonary amyloidosis: a case report and review of literature. *Br J Dis Chest* 1988; 82: 414-417.
23. Kamei K, Kusumoto K, Suzuki T. Pulmonary amyloidosis with pulmonary arteriovenous fistula. *Chest* 1989; 96: 1435-1436.
24. Kobayashi H, Kitamura S, Tsunoda N. Sjögren's syndrome with mutiple bullae and pulmonary nodular amyloidosis. *Chest* 1988; 94: 438-440.
25. Kornfeld S, Molina P, Canfield W, et al. Clinical-pathologic conference: Subcutaneous masses and adenopathy in a 77 year old man with Sjögren's syndrome and amyloidosis. *Am J Med* 1989; 86: 585-590.
26. Marchuk IK, Kuzmich VN. Lung resection of isolated pseudotumours amyloidosis. *Klin Khir* 1988; 10: 58-60.
27. Fujiwara S, Togan H, Fujiishi S, et al. A case of isolated nodular pulmonary amyloidosis. *Kyobu Greka* 1986; 39: 986-989.
28. Osnoss KL, Harrel DD. Isolated mediastinal mass in primary amyloidosis. *Chest* 1980; 78: 786-788.
29. Khan JA, Shamsi SH, Rana TA, et al. Pulmonary amyloidosis: a case with hilar and mediastinal involvement and a review of the literature. *Clin Pulm Med* 1996; 2: 66-69.
30. Bierny JP. Multinodular primary amyloidosis of the lung; diagnosis by needle biopsy. *Am J Roentgenol* 1978; 131: 1082-1083.
31. Kaw YT, Esparza AR. Solitary pleural nodules occuring as coin lesions diagnosed by fine needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1991; 7: 304-307.
32. Dahlgren SE, Lewenhaupt A, Ovenfors CO. Fine needle biopsy diagnosis in nodular pulmonary amyloidosis. *Acta Path Microbiol cand* 1970; 78: 1-5.
33. Thomashefski JF, Cramer SF, Abramowsky C, et al. Needle biopsy diagnosis of solitary amyloid nodule of the lung. *Acta Cytol* 1980; 24: 224-227.
34. Strange C, Heffner JE, Collins BS, et al. Pulmonary hemorrhage and air embolism complicating transbronchial biopsy in pulmonary amyloidosis. *Chest* 1987; 92: 367-369.

