

PULMONER ALVEOLER PROTEİNOZİS (OLGU SUNUMU)

PULMONARY ALVEOLAR PROTEINOSIS (CASE REPORT)

Mine GAYAF¹ Işıl KARASU¹ Aydan ÇAKAN¹
Ayşe ÖZSÖZ¹ Zekiye AYDOĞDU²

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
¹Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, ²Patoloji Bölümü

Anahtar sözcükler: Pulmoner alveoler proteinozis, tedavi

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis, therapy

ÖZET

Pulmoner alveoler proteinozis, alveollere surfaktan benzeri lipoprotein birikimi ile karakterize, pulmoner gaz değişiminin engellendiği nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisi bilinmemektedir. Klinik bulgular değişik olsa da genellikle yavaş ilerleyen nefes darlığı ve öksürük ilk belirtilerdir. Radyolojik olarak diffüz, simetrik perihiler dağılım gösteren alveoler veya buzlu cam paterni görülür. Tanı sıklıkla klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde transbronşiyal biyopsi (TBB) örneği veya bronkoalveolar lavaj (BAL) ile alınan intra alveoler materyalin periodic-acid-Schiff metodu ile pozitif boyanması ile konur. Pulmoner alveoler proteinozis için standart tedavi total akciğer lavajıdır, ancak ardışık segmental veya lobuler bronkoalveoler lavajlar da ümit vadetmektedir. Çalışmamızda, nefes darlığı ve kuru öksürük yakınması ile başvuran, BAL ve TBB ile tanı konarak, ardışık uygulanan segmental bronkoskopik lavaj ile tedavi edilen bir pulmoner alveoler proteinozis olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

GİRİŞ

Primer pulmoner alveoler proteinozis (PAP) nedeni bilinmeyen, nadir görülen bir hastalık olup fosfolipidden zengin, proteinöz materyalin alveoller içinde birikmesi sonucunda

SUMMARY

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disease characterized by the build-up of surfactant like lipo-protein material inside the alveoli, significantly interfering with pulmonary gas exchange. The clinical presentation varies although the usual symptoms are slow progressing dyspnea and nonproductive cough. Radiographically diffuse, bilateral, perihilar alveolar and ground-glass pattern is seen. The diagnosis can be confirmed through positive staining by periodic acid - Schiff method of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy given clinical and radiological conditions. Standard therapy for pulmonary alveolar proteinosis is a whole lung lavage but sequential segmental or lobular bronchoscopic lavages are also promising therapies. In our study, we report a case of pulmonary alveolar proteinosis diagnosed with BAL, TBB and treated by repeated segmental bronchoalveolar lavages by reviewing literature.

gelişir (1-3). Hastalığın prevalansı her 100000 kişide 0.37 dir. İlk kez 1958 yılında bildirilmiştir. Sekonder PAP'ın (pseudoproteinozis) akut silikoproteinozis, alüminyum tozu, tanyum dioksit, diğer inorganik tozlara maruziyet;

hematolojik malignansiler; myeloid bozukluklar ile birlikteliği rapor edilmiştir. Çoğu kez (%90) altta yatan bir neden bulunamaz (1,4-7). Fosfolipid materyalin alveoler alanda birikmesi nedeniyle gaz değişiminde ve alveolar antimikrobiyal savunma mekanizmalarında değişiklikler olur (8). PAP tanısına sıklıkla tutulan akciğer segmentlerinden yapılan transbronşiyal biyopsisi veya bronkoalveoler lavajın (BAL) makroskopik olarak süt renginde olması ve içinde birkaç lipid yüklü makrofaj ve büyük miktarda eosinofilik periodic acid-Schiff (PAS) pozitif ekstrasellüler madde bulunması ile ulaşılır (1,5,7,9-11). Tedavi total akciğer lavajıdır ancak ardışık yapılan bronkoskopik segmental lavaj, granülosit makrofaj koloni stimulan faktör, ambroksol tedavilerinden de söz edilmektedir (12-16). PAP'ın nadir görülmesi, etiyolojik faktör saptanamayışı ve ardışık segmental bronkoskopik lavajlar ile tedavi edilmesi nedeniyle olgumuz sunulmuştur.

OLGU

Kırkbir yaşında erkek olgu 3 aydır devam eden eforla artan nefes darlığı, kuru öksürük ve son 15 gündür geceleri artan ateş yakınması ile başvurdu. Hayvan besiciliği yapan hastanın yakın zamanda inorganik toz maruziyet öyküsü yoktu. Ek hastalığı olmayan hastanın otuz paket yılı sigara içme öyküsü olup alkol veya herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Soy geçmişinde özellik saptanmadı. Fizik bakıda hasta dispneik, siyanoze idi. TA: 110/80 mmHg, nabızı 92/dk, ateşi: 36°C idi. Parmaklarında çomaklaşma mevcuttu. Solunum sistemi oskültasyonunda arkada bilateral orta ve alt alanlarda inspiratuar raller duyuldu. Diğer sistem bakıları normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 100 mm/saat, lökosit sayısı: 11500/mL, hemoglobün: 16.1 gr/dl, hematokrit: %47,

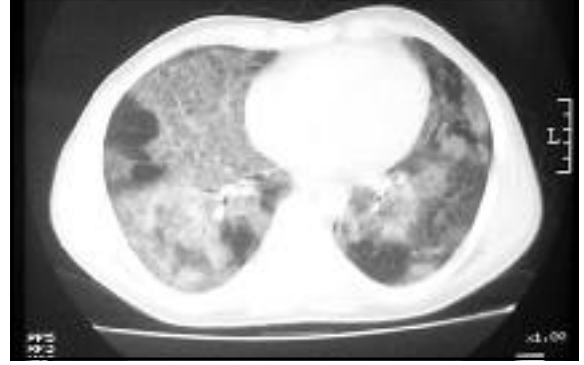
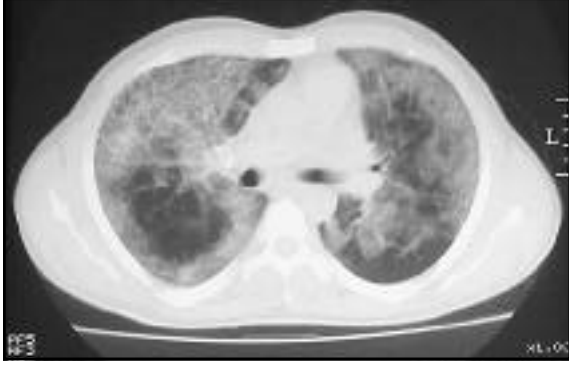
trombosit sayısı 283000/mm³, laktik dehidrogenaz (LDH): 465 UI idi. Balgam örneği ve bronş lavajında nonspesifik bakteri üremesi olmadı. Balgamda bakılan aside dirençli basil (ARB) 3 kez negatif bulundu ve kültürlerinde mycobacterium tuberculosis üremesi olmadı. ELİSA ile HIV olumsuzdu. Akciğer radyogramında bilateral parakardiyak alanlarda daha yoğun olmak üzere tüm akciğer alanlarında diffüz alveoler infiltrasyon izlendi (Resim 1).

Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral akciğer parankim alanlarında orta ve alt zonlarda daha belirgin diffüz, yama tarzında, interlobuler septal yapılarda kalınlaşmaların eşlik ettiği buzlu cam görünümü izlendi (Resim 2, 3).

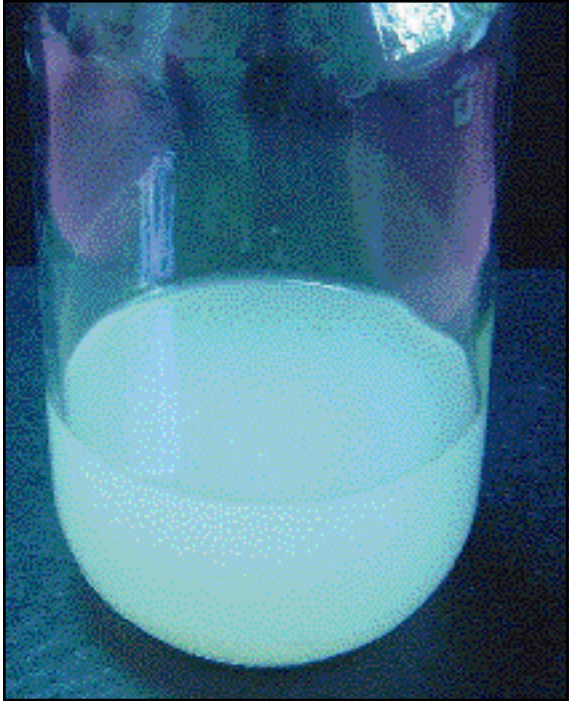
Solunum fonksiyon testlerinde FEV1: %52 (1.84 L), FVC: %50 (2.14L), FEV1/FVC: %86 idi. CO diffüzyon testinde DLCO (Hb): 0.36 %36 mmol/kPa/min idi. Arteriyel kan gazı tetkikinde PH:7.33, PO₂: 41.5 mmHg, PCO₂: 49 mmHg, HCO₃: 25.6, O₂ sat: %72 idi. Bronkoskopide endobronşiyal lezyon izlenmedi, sağ orta lob lateral segment içinden



Resim 1. Olgunun PA akciğer grafisinde parakardiyak alanlarda daha yoğun alveoler infiltrasyonlar izleniyor.



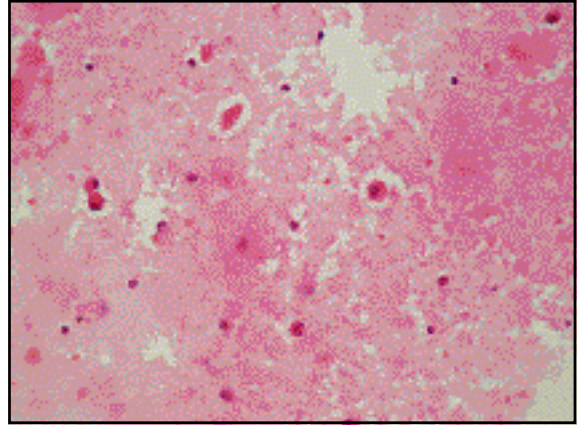
Resim 2,3. Toraks BT parankim penceresinde bilateral, yamalı buzlu cam görünümü izleniyor.



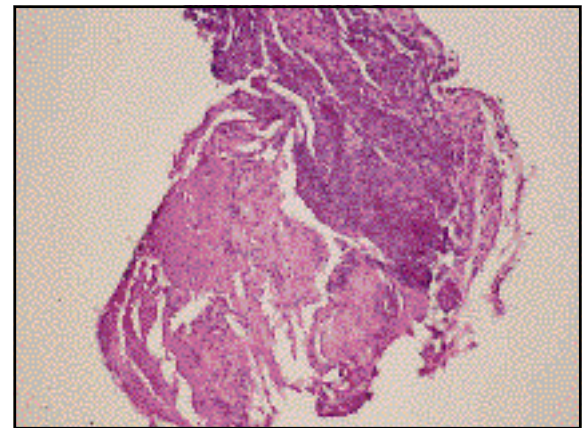
Resim 4. BAL sıvısının görünümü.

BAL ve TBB yapıldı. BAL sıvısı süt rengi görünümündeydi (Resim 4).

BAL ve bronş lavajı patolojik tetkikinde zeminde ve alveoler makrofajlar içinde proteinöz bir madde izlendi. TBB materyalinin histopatolojik incelenmesinde intraalveoler PAS (+) boyanan, granüler eozinofilik materyal izlendi (Resim 5, 6). Bu bulgularla olguya PAP tanısı kondu. Olgunun dispne ve siyano-



Resim 5. BAL yay malarında zeminde ve makrofajlar içinde granüler-eozinofilik materyal (H-E X400).



Resim 6. TBB kesitlerinde genişlemiş alveol lümenlerinde PAS (+) boyanan proteinöz materyal (PAS X 200).



Resim 7. Bronkoskopik segmental yıkamalar sonrası PA akciğer grafisinde kısmi regresyon izleniyor.

zunun bronkoskopi sonrası azalması dikkat çekici idi. Olguda ardışık segmental bronkoskopik lavajlar yapıldı. Günaşırı farklı lob segmentlerinden herseferinde yaklaşık 4 lt ile 9 kez lobar-segmental lavaj yapıldı. Her bronkoalveoler lavaj sonrasında hastanın kliniğinde iyileşme ve radyolojik olarak da kısmi regresyon izlendi (Resim 7). Arteriyel kan gazı tetkikinde PH: 7.39, PO₂: 69mm Hg, PCO₂: 39 mmHg, HCO₃: 23, O₂ sat: %94 oldu. Ancak hasta bronkoskopik lavajların devam etmesini kabul etmedi, kendi arzusu ile hastaneyi terk etti.

TARTIŞMA

PAP ilk kez 1958 yılında Rosen ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İnsidansı milyonda 1-4 arasında olup, erkeklerde kadınlardan 3 kez daha sık görülmektedir. Olguların %80'i 30-40 yaşlarında olmalarına rağmen yeni doğanlarda ve daha ileri yaşlarda da görülebilmektedir (1,4,5). Kesin etyolojisi bilinmemektedir ancak daha çok sigara içenlerde gelişmektedir. Primer ve sekonder formu mevcuttur. Primer form idiopatik olup, sekonder formun etyolojisinde ilaçlar, enfeksiyonlar (mikobakteri, man-

tar enfeksiyonları), hematolojik maligniteler, toz maruziyeti (silika, berilyum, insektisitler) gibi faktörler bulunmaktadır. Primer formda, mortalite %10'un altındadır ve spontan remisyon görülebilir (5,13). Patogenezde neden tam bilinmemekle beraber, surfaktanın fazla yapımı, alt solunum yolu hücrelerindeki tahribat, plazma proteinlerinin alveole geçişinin artması veya en önemlisi alveoler klirens mekanizmalarının yavaşlaması gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca son yıllarda makrofaj fonksiyonlarındaki azalma olduğu gösterilmiştir (5,14,15). Olgumuzda altta yatan belirli bir neden bulunamamakla beraber, hayvancılıkla uğraşması nedeniyle birkaç kez insektisit maruziyeti tanımlamaktaydı. Sigara içme anamnezi mevcuttu. Tekrarlayan pnömoni öyküsü ve immunsupresyon durumu ve immunsuprese ilaç kullanım öyküsü veya ek hastalığı yoktu. Balgam incelemelerinde mikobakteri, mantar ve nocardia görülmedi ve kültürde üretilmedi.

PAP'da efor dispnesi, kuru öksürük, ateş ve hemoptizi bulunabilir. Pulmoner fonksiyon testleri normal olabileceği gibi, hafif restriktif veya obstüriktif (sigara içenlerde) bozukluk görülebilir, difüzyon kapasitesinde azalma olabilir. Hastaların çoğunda olgumuzda da olduğu gibi kan LDH düzeyi yüksek olup, PAP için karakteristik kabul edilir (5,8,17). Akciğer grafisinde bilateral alveoler infiltrasyonlar izlenir. BT bulguları diffüz, yamalı buzlu cam görünümü veya alveoler konsolidasyondur. BT veya yüksek rezolusyonlu BT tanıyı kuvvetle düşündürecek kadar karakteristikdir (5,18). Olgumuzda da hemoptizi dışında beklenen klinik ve radyolojik bulgular aynen bulunmaktaydı.

PAP alveoler alanı ilgilendiren bir hastalık olması nedeni ile BAL önemli tanısal yöntemdir. BAL sıvısının makroskopik incelenmesinde süte benzer görünümünün olduğu

gözlenir. Hücre analiz çalışmalarının tanıya katkısının olmadığı düşünülmektedir (5,19). Histolojik olarak TBB veya açık akciğer biyopsisi ile alınan dokuların incelenmesinde; havayolları ve intersitisyel alanın iyi korunmuş olup, alveoler alanı dolduran PAS pozitif materyalin varlığı, klinik bulgular ve BT'deki radyolojik bulgular ile beraber tanı koydurucudur (13,20). Olgumuzda BAL makroskopik görünümünün süte benzer olması ve histopatolojik olarak makrofajlar içinde proteinöz madde varlığı ile beraber TBB'de alveol içinde PAS pozitif boyanan granüler, eosinofilik materyalin bulunması ile tanı konmuştur.

PAP olgularının %20-30'unda spontan gerileme olabilmektedir (1,14). Granülosit-makrofaj koloni-stimulan faktörün subkutan uygulanmasının ve segmental veya lobar bronkoskopik lavajların da ümit verici tedaviler olduğu bildirilmektedir (12). Literatürde kortikosteroid tedavi, streptokinaz ve tripsin tedavisi, surfaktan aktivatörü olarak ambroksol ile tedavi yöntemlerinden de söz edilmektedir (4,5,14,16,20). Çalışmalar, PAP'ın

halen etkin ve güvenilir tedavi yönteminin total akciğer lavajı olduğu yönündedir. Total akciğer lavajı yoğun bakım koşullarında genel anestezi altında entübe olguda iki akciğerin endobronşiyal çift lümenli tüp aracılığı ile ayrılıp, sıra ile bir akciğerin ventilasyonu sırasında diğerinin arka arkaya verilen 500-1000 ml (total 10-20 lt) serum fizyolojik ile yıkanması tekniğidir. Ortalama işlem süresi 3-5 saattir. İşlem sonrasında hipotansiyon, lavaj sonrasında hipotermi ve hiperkarbi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (4,13). Literatürde işlemin mortalitesi ile ilgili kesin veriler yoktur. Olgumuzda ardışık olarak segmental bronkoskopik lavaj yapıldı. Önce hergün, daha sonra günde bir, alt lob segmentlerine (bir seansta 4 lt ile) 9 kez yıkama uygulandı. Klinik olarak belirgin düzelme elde edilen olgunun kan gazı değerlerinde iyileşme, radyolojik olarak kısmi regresyon sağlandı. Ancak olgu tedavinin devamını kabul etmeyerek hastaneden ayrıldı. Olgumuzda olduğu gibi nadir görülen PAP tanısı alan semptomatik olgularının ardışık segmental bronkoalveoler lavajlar ile tedavi edilebileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Fishman AP, Brosebluth D. Nobel Tıp Kitabevi. Bölüm 6, s. 449-50.
2. Uchida K, Beck D, Yamamoto T, et al. GM-CSF Autoantibodies and Neutrophil Dysfunction in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 567-79.
3. Crocker HL, Pfitzner J, Doyle IC, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: two contrasting cases. *Eur Respir J* 2000; 15: 426-9.
4. Thomson JC, Kishima M, Gomes MU, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: four cases. *J Bras Pneumol* 2006; 32(3).
5. Kaçar N, Ünsal S, Çakan A ve ark. Pulmoner Alveolar Proteinozis (olgu Sunumu) Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48(21): 162-6.
6. Wasserman K, Mason GR. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd ed. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1994: 1933-46.
7. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (phospholipidosis). *Chest* 1984; 85: 550-8.
8. Çöplü L. Diffüz akciğer hastalıkları. In: Barış Yİ (ed). *Solunum hastalıkları Ankara: Türkiye Akciğer Hastalıkları yayınları*, 1995:235-306.
9. Bois RMD, McAllister W, Branthwaste MA. Alveolar Proteinosis: diagnosis and treatment over 10- year period. *Thorax* 1983; 38: 350-3.

10. Kotov PV, Shidham UB. Alveoler proteinosis in a patient recovery from pneumocystis carini infection: a case report with a review of literature. *Cytojournal* 2006; 3: 22.
11. Arcasoy SM, Lancken PN. *N Engl J Med* 2002; 347: 2133.
12. Morgan C. The Benefits of whole lung lavage in pulmonary alveoler proteinosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 503-5.
13. Simpson RI, Ramsay MA, Millard M, et al. Management of pulmonary alveoler proteinosis by repeated bronchoalveolar lavage. *BUMC Proceedings* 2000; 13: 119-20.
14. Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis succesfully treated with ambroxol. *Internal Medicine* 2002; 41:1175-8.
15. Schoch OD, Schonz U, Koller M, et al . BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis succesfully treated with GM-CSF. *Thorax* 2002. 57:277-280
16. Barracclough RM, Gillies AJ. Pulmonary alveoler proteinosis:a complete response to GM-CSF therapy. *Thoraks* 2001; 56; 664-5.
17. Hoffman RM, Rogers RM. Serum lavage lactate dehydrogenase isoenzymes in pulmonary alveoler proteinosis. *Am Rev respir Dis* 1991; 143: 42-6.
18. Lee K, Levin D, webb R, et al. Pulmonary alveoler proteinosis. High- Resolution CT, chest radiographic and functional correlation. *Chest* 1997; 111: 951-89.
19. Sayiner A. Bronkoalveoler lavajın akciğer hastalıklarındaki tanı değeri. *Solunum Hastalıkları* 1998; 9: 555-77.
20. Shah PL, Hansel DM, Lawson PR, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000; 55: 67-77.
21. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002; 122(4): 1480-5. Comment in *Chest* 2002; 122(4): 1123-4.

Yazışma Adresi:

Dr. Mine GAYAF
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenişehir / İZMİR
Tel : 0 232 433 33 33
Faks: 0232 458 72 62
e-posta: minegayaf@hotmail.com
