
Pulmoner Alveoler Proteinozis (Olgu Sunumu)[#]

Nazan KAÇAR**, Şaban ÜNSAL***, Alpaslan ÇAKAN***,
Fevziye TÜKSAVUL**, Sülün ERMETE****, Salih Z. GÜÇLÜ**

* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği,
** İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi 1. Göğüs Cerrahisi Kliniği,
*** İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü, İZMİR

ÖZET

Pulmoner alveoler proteinozis alveollerde surfaktan benzeri materyalin birikimi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın ilk belirtisi yavaş ilerleyen nefes darlığıdır. Radyolojik olarak bilateral alveoler infiltrasyonlar görülür ve solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte bir solunum fonksiyon bozukluğu saptanır. Tanıya sıklıkla biyopsi örneği veya segmental lavaj ile elde edilen intraalveoler materyalin incelenmesi ile ulaşılır. Granüler proteinöz materyalin periodic acid-Schiff metodu ile pozitif boyanması tanı için yeterlidir. Çalışmamızda 2 yıl önce başlayan hafif efor dispnesi, öksürük, ara ara hemoptizi ve halsizlik yakınmaları ile yatırılan ve açık akciğer biyopsisi ile tanı alan bir pulmoner alveoler proteinozis olgusu ilgili literatür gözden geçirilerek sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner alveoler proteinozis.

SUMMARY

Pulmonary Alveolar Proteinosis (Case Report)

Pulmonary alveolar proteinosis is a rarely encountered disease characterized with accumulation of a surfactant-like substance in the alveoli. The first sign of the disease is slowly progressive dyspnea. Radiologically bilateral alveolar infiltrations are seen, and a restrictive-type respiratory dysfunction is found. The diagnosis is usually arrived at by examination of the intra-alveolar material, obtained either by biopsy specimen or by segmental lavage. Positive staining by the periodic acid-Schiff method, of the granular proteinaceous material is considered characteristic enough to be diagnostic. In our study, a case of pulmonary alveolar proteinosis hospitalized for 2-year mild dyspnea on effort, cough, occasional hemoptysis and weakness, and diagnosed by open lung biopsy has been reported by reviewing related literature.

Key Words: Pulmonary alveolar proteinosis.

* Toraks Derneği İkinci Kongresi'nde sunulmuştur (6-10 Mayıs 1998, Antalya).

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP) alveollerde periodic acid-Schiff (PAS) (+) boyanan fosfolipoproteinöz materyalin birikimi ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen, nadir görülen diffüz bir akciğer hastalığıdır (1-6). Ayrıca alveollerde mo-

nonükleer hücre infiltrasyonu ve alveol duvarlarında fibrotik değişiklikler de görülebilir (1-3,7,8). Etyopatogenezde ilaçlar, mikobakteri ve mantar infeksiyonları, toz maruziyeti ve malign hastalıklar gibi bir takım faktörler sorumlu tutul-

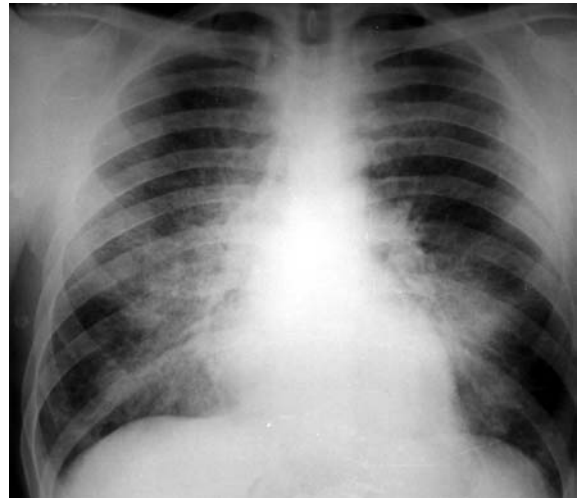
makla birlikte çoğu zaman altta yatan bir neden bulunamaz (1-6). Materyalin alveoler alanda birikmesi nedeniyle gaz değişiminde değişiklikler, egzersiz toleransında azalma ve alveoler antimikrobiyal savunma mekanizmalarında değişiklikler oluşur (9). Taniya sıklıkla biyopsi örneği veya segmental lavaj ile alınan intraalveoler materyalin PAS (+) boyanması ile ulaşılır ve açık akciğer biyopsisi kesin tanı için en emin yoldur. Tedavi masif akciğer lavajdır (1-4,6,10). Olgumuz PAP'ın nadir görülmesi, etyolojide herhangi bir faktör saptanmaması ve açık akciğer biyopsisi ile tanı konulması nedeniyle literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

AÇ kırk yaşında erkek olgu. 2 yıl önce başlayan hafif efor dispnesi, öksürük, ara ara hemoptizi ve halsizlik yakınmaları ile yatırıldı. Beş ay önce aynı yakınmalarla hastanemizde yatarak tetkik edildiği fakat bronkoskopiye kabul etmediği öğrenildi. Seyyar satıcılık yapan olgunun inorganik toz maruziyeti yoktu ve daha önce geçirilmiş bir hastalık tanımlamadı. Yirmi paket yılı sigara öyküsü olup alkol veya herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Soygeçmişinde özellik saptanmadı. Önceki hospitalizasyonu sırasında da ateşinin 38.5°C, eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) 110 mm/saat ve lökosit sayısının 21.600/mm³ olduğu belirlendi. Bunun dışında diğer hemogram, kan biyokimya ve idrar bakıları normaldi. Serum IgE, IgG, kompleman C3 ve total eozinofil sayısı normal sınırlarda ve PPD 8 mm idi. Balgamda aside dirençli basil (ARB) teksifle 3 kez olumsuz bulunmuştu ve 2 kez alınan kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* ürememişti. Balgam nonspesifik kültüründe *Streptococcus pneumoniae* ürediği ve klaritromisin tedavisinden sonra ateş, ESH ve lökosit sayısının normal düzeylere indiği görüldü.

Kliniğimize yatırıldığında olgunun TA: 110/80 mmHg, nabızı 96/dk ve ateşi 37.8°C idi. Solunum sistemi oskültasyonunda bilateral akciğer alanlarında orta ve alt zonlarda geç inspiyum ralleri duyuldu. Diğer sistem bakıları normal olarak değerlendirildi. ESH: 80 mm/saat, hemoglobin: 14.5 g/dL, hematokrit: %45.8, lökosit sayısı: 8900/mm³, trombosit sayısı: 386000/mm³

idi. Laktik dehidrogenaz (LDH)1500 IU dışında diğer hemogram, kan biyokimya ve idrar bakıları normaldi. Balgam incelemesinde ARB teksifle 2 kez olumsuz bulundu ve 2 kültüründe de üreme saptanmadı. Balgamda *Nocardia* benzeri yapı görülmedi ve kültürde üreme olmadı. ELISA ile HIV olumsuzdu. Amoksisilin-klavulanat tedavisi sonrası olgunun ateşi düştü ve ESH 35 mm/saat olarak bulundu. Akciğer radyogramında bilateral parakardiyak alanlarda daha yoğun olmak üzere tüm akciğer alanlarında alveoler dansite artımı vardı (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) bilateral akciğer parankim alanlarında orta ve alt zonlarda daha belirgin diffüz, perihiler ve yama tarzında, sağlam akciğer parankiminden keskin sınırlarla ayrılan, bölgesel, interlobüler septal yapılarda kalınlaşmaların eşlik ettiği buzlu cam tarzında dansite artımı izlendi (Resim 2,3). Solunum fonksiyon testlerinde FEV₁: %84 (3.04 L), FVC: %85 (3.73 L), FEV₁/FVC: %82 idi. Arteriyel kan gazı tetkikinde pH: 7.44, pO₂: 74 mmHg, pCO₂: 42.9 mmHg, HCO₃: 27 mmol/L, %SaO₂: 95 idi. Bronkoskopiye kabul etmeyen olguya açık akciğer biyopsisi uygulandı. Torakotomide akciğer yüzeyinin yer yer sarımtırak renkte ve visseral plevranın pütürlü bir görünümde olduğu, palpasyonda akciğerin bir miktar sertleştiği saptandı. Yeterli miktarda akciğer dokusu "wedge" rezeksiyonla çıkartılırken kesit yüzeyinden sarı-beyaz renkte yoğun bir sıvının aktığı izlendi. Biyopsi



Resim 1. PA akciğer grafisinde parakardiyak alanlarda daha yoğun izlenen alveoler dansite artımı.

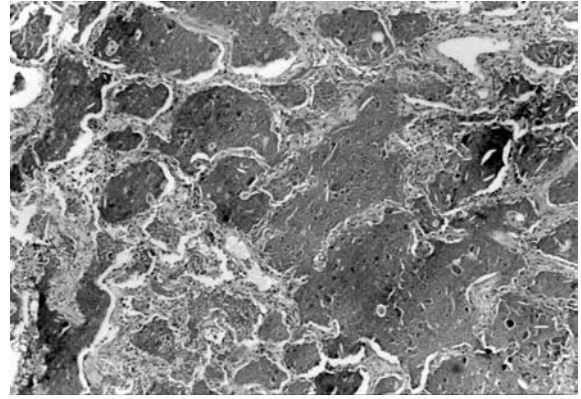


Resim 2,3. Toraks BT'de bölgesel, yamalı, buzlu cam tarzında dansite artımı.

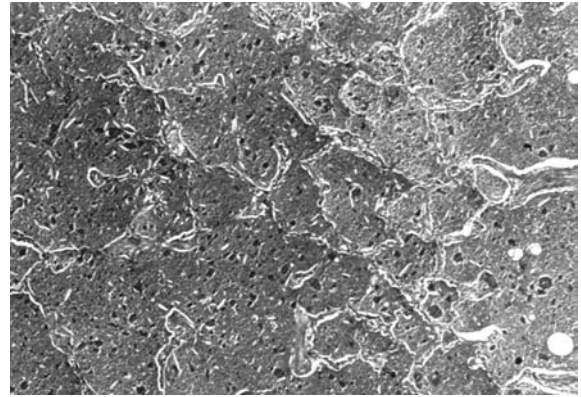
materyalinin histopatolojik incelemesinde intra-alveoler PAS (+), granüler eozinofilik materyal, birkaç histiyosit ile bazı alanlarda tip II alveol hücre hiperplazisi izlendi (Resim 4,5) Bu bulgularla olguya PAP tanısı kondu.

TARTIŞMA

PAP ilk olarak 1958 yılında Rosen ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Erkeklerde kadınlardan 4 kat fazla görülür (1). Hastaların çoğunun 20-50 yaş arasında olmasına rağmen yeni doğanlarda ve daha ileri yaşlarda da görülebilmektedir (1,2). Hastalığın etyolojisinde ilaçlar, mikobakteri ve mantar infeksiyonları, maligniteler, toz maruziyeti gibi faktörler suçlanmıştır. Çoğu olguda altta yatan bir neden bulunmaz ve primer PAP olarak tanımlanır (1-6). Alveollerde lipid ve proteinden zengin, granüler materyalin neden toplandığı tam olarak bilinmemekle bir-



Resim 4. İntraalveoler eozinofilik bloklar ve interalveoler septumlarda Tip II hücre hiperplazisi (HE, x200).



Resim 5. İntraalveoler granüler aselüler materyal ve eozinofilik hyalen bloklardan PAS (+) boyanma özelliği (PAS X 200).

likte surfaktanın fazla yapımı, alt solunum yollarındaki hücrelerin aşırı tahribatı, plazma proteinlerinin alveol içine geçişinin artması veya en önemlisi alveoler klerens mekanizmalarının yavaşlaması gibi nedenler ileri sürülmektedir ki son yıllarda yapılan çalışmalarda bu hastalarda makrofaj fonksiyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir (5,7,11). Bizim olgumuzda altta yatan herhangi bir neden bulunamadığından primer PAP olarak değerlendirilmiştir. Özdemir ve arkadaşları metal tozları teması ile olduğunu düşündükleri bir PAP olgusu yayınlamışlardır (12). Bazı hastalarda tekrarlayan pnömoni öyküleri vardır ve akciğer biyopsi örneklerinde subakut veya kronik inflamasyon bulgusuna rastlanabilir (3). Fırsatçı infeksiyonlar, özellikle *Nocardia asteroides*, immünsüprese olgularda görülür. Fakat herhangi bir immünsüprezyon bulgusu olmayan, immünsüprese ilaç kullanmayan veya ek hasta-

lığı olmayanlarda da görülebilir (1-4,8). Olgumuzun yapılan balgam incelemesinde *Nocardia* görülmemiş ve kültürde ürememiştir.

Klinik olarak hastalar efor dispnesi, nonproduktif öksürük ve halsizlikten yakınır. Bazılarında kilo kaybı, göğüs ağrısı, hemoptizi ve ateş görülebilir (1-4). Alveoller içinde lipid ve proteinden zengin, granüler materyalin toplanması sonucu oluşan şant nedeniyle hastalarda belirgin hipoksemi saptanabilir. Bu hipoksemi %100 oksijen verilmesine rağmen düzeltilemez. Hastaların çoğunda olgumuzda da görüldüğü gibi LDH düzeyi yüksek olup PAP için karakteristik bir bulgu olarak kabul edilir (9,13). Restriktif tipte bir solunum fonksiyon bozukluğu, akciğer hacimlerinde ve diffüzyon kapasitesinde azalma görülür (1-4,8,10,11). Akciğer grafisinde bilateral küçük nodüller infiltrasyonlar izlenir. BT bulguları diffüz, bölgesel, yamalı buzlu cam görünümü veya alveoler konsolidasyondur. BT veya yüksek rezolüsyonlu BT tanıyı kuvvetle düşündürecek kadar karakteristiktir (11). Olgumuzun akciğer grafisi ve toraks BT'sinde yukarıda tanımlanan lezyonlar aynen izleniyordu.

PAP'ın alveoler bir hastalık olması nedeniyle BAL önemli bir tanısal yöntem olmaktadır. BAL sıvısı makroskopik olarak incelendiğinde süte benzer bir görünümü olduğu ve dibinde sarıkahverengi bir çöküntü olduğu gözlenir. Sito-santrifüj preparatlarının May-Grünwald-Giems a ile boyanmasıyla bazofilik ekstraselüler depozitler ve büyük köpüksü makrofajlar saptanır. Hücre analizi yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir ve bu aşamada tanıya bir katkısının olabileceği düşünülmektedir (14). Primer PAP ve sekonder PAP ayrımı için intraalveoler materyalde immünoperoksidaz yöntemi ile surfaktan spesifik apoproteinlerin gösterilmesi gerekmektedir. Primer PAP'ta diffüz, uniform boyama saptanırken, sekonder PAP fokal, uniform olmayan patern gösterir (1,4,6,10). Bu ayrım için açık akciğer biyopsisinin yapılması gerektiği bildirilmiştir (4). Elektron mikroskopisinde karakteristik lameller cisimcikler ve tübüler miyelin yapıları görülür (1-4,10,15). Bu bulguların saptanmasıyla BAL sıklıkla açık akciğer biyopsisi gereğini ortadan kaldırmaktadır. BAL örneklerinde apoprotein çalışması, özellikle surfaktan

protein B konjenital PAP'ta yararlı olabilir. Fakat fenotipik heterojenitesi nedeniyle tanısal değeri sınırlıdır (16). PAP'lı erişkin olgularda ise surfaktan protein A miktarı normal bireylerden belirgin olarak yüksek saptanmıştır ve surfaktan protein A'nın tanımlanmasının PAP tanısı için yararlı bir yöntem olabileceği düşünülmektedir (17). Balgamın ışık mikroskobu altında incelenmesi ile PAS (+) granüler, eozinofilik materyalin görülmesi tanı için anlamlı olup elektron mikroskopik bakıda karakteristik lameller cisimciğin varlığı kesin tanı için yeterlidir (18). Baran ve arkadaşları balgam incelemesi ile tanı almış ve segmental lavaj materyalinin elektron mikroskopik görünümü ile doğrulanmış PAP olgusu yayınlamıştır (15). Olgumuz açık akciğer biyopsisinde PAS (+) intraalveoler materyalin saptanması ile PAP tanısı almıştır.

Tedavi masif akciğer lavajı şeklindedir. Kortikosteroid, potasyum iyodür solüsyonu, aerosolize tripsin, heparin ve asetilsistein içeren solüsyon ile lavaj gibi tedavi şekilleri denenmiş olup yararlı etkileri saptanmamıştır. PAP'lı olgularda nadir de olsa spontan remisyon bildirilmiştir (1-4,10). Tanı konduğu sırada ölçülebilir fizyolojik bozukluk saptanan fakat semptomlarında progresyon olmayan ve aktiviteleri engellenmeyen olgular tedavisiz izleme alınabilir (4). Bizim olgumuz da semptomlarının hafif olması ve aktivitelerini engellememesi nedeniyle tedavisiz izleme alındı.

KAYNAKLAR

1. Claypool WD. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Fishman AP (ed). Pulmonary diseases and disorders. New York: Mc Graw Hill Book Company, 1988: 893-8.
2. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Some less common pulmonary diseases. Crofton and Douglas's Respiratory Disease. 4th ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989: 1043-61.
3. Wasserman K, Mason GR. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Murrey JF, Nadel JA (eds). Textbook of Respiratory Medicine, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 1933-46.
4. Claypool WD, Rogers RM, Matuschak GM. Update on the clinical diagnosis, management and pathogenesis of pulmonary alveolar proteinosis (Phospholipidosis). Chest 1984; 85: 550-8.

5. Alberti A, Luisetti M, Braschi A, et al. Bronchoalveolar lavage fluid composition in alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 817-20.
6. Singh G, Katyal SL, Bedrossian CWM, Rogers RM. Pulmonary alveolar proteinosis. Staining for surfactant apoprotein in alveolar proteinosis and in condition simulating it. *Chest* 1983; 83: 82-6.
7. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest* 1997; 111: 1457-8.
8. Zimmer WE, Chew FS. Pulmonary alveolar proteinosis. *AJR* 1993; 161: 26.
9. Çöplü L. Diffüz akciğer hastalıkları. In: Barış Yİ (ed). *Solunum Hastalıkları*. Ankara: Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları, 1995: 235-306.
10. Bois RMD, McAllister W, Branthwaite MA. Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a 10-year period. *Thorax* 1983; 38: 360-3.
11. Lee K, Levin D, Webb R, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. High-Resolution CT, chest radiographic, and functional correlation. *Chest* 1997; 111: 989-95.
12. Özdemir N, Ardiç S, Tel N ve ark. Parankim fibrozisinin eşlik ettiği pulmoner alveoler proteinozis. *Solunum Hastalıkları* 1991; 2: 55-60.
13. Hoffman RM, Rogers RM. Serum and lavage lactate dehydrogenase isoenzymes in pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 42-6.
14. Sayiner A. Bronkoalveoler lavajın akciğer hastalıklarındaki tanı değeri. *Solunum Hastalıkları* 1998; 9: 555-77.
15. Baran R, Aksoy F, Ertan FÜ ve ark. Pulmoner alveoler proteinozis. Balgam incelemesi ve segmental lavaj ile tanısı. *Solunum* 1994; 19: 688-92.
16. DeMello DE, NogueeLM, Heyman S, Krous HF. Molecular and phenotypic variability in the congenital alveolar proteinosis syndrome associated with inherited surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 43-50.
17. Honda Y, Takahashi H, Shijubo N, et al. Surfactant protein-A concentration in bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1993; 103: 496-99.
18. Costello JF, Moriarty DC, Brantwaite MA, et al. Diagnosis and management of alveolar proteinosis: the role of electron microscopy. *Thorax* 1975; 30: 121-32.

Yazışma Adresi:

Dr. Nazan KAÇAR
235 Sok. No:71/21
Hatay, İZMİR