

# Pulmoner Alveoler Proteinozis: İki olgu sunumu

## *Pulmonary Alveolar Proteinosis: Report of two cases*

Dilaver Taş<sup>1</sup>, Ersin Demirer<sup>1</sup>, Erdoğan Kunter<sup>2</sup>, Zafer Küçükodacı<sup>3</sup>, Ömer Ayten<sup>1</sup>, Oğuzhan Okutan<sup>1</sup>, Zafer Kartaloğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

<sup>3</sup> GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servisi, İstanbul

### ÖZET

Pulmoner alveoler proteinozis, alveollerde ve distal hava yollarında lipoproteinöz madde birikimiyle karakterize nadir bir hastalıktır. En sık rastlanan semptomlar nefes darlığı ve kuru öksürüktür. Radyolojik olarak bilateral simetrik alveoler konsolidasyon veya buzlu cam görüntüsü saptanır. Tanı sıklıkla klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde transbronşiyal biyopsi örneği veya bronkoalveolar lavaj (BAL) ile alınan intra alveoler materyalin periyodik asit-Schiff metodu ile pozitif boyanması ile konur. Pulmoner alveoler proteinozis için standart tedavi total akciğer lavajıdır. Çalışmamızda, biri BAL diğeri açık akciğer biyopsisi ile tanı alan iki pulmoner alveoler proteinozis olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** pulmoner alveoler proteinozis, bronkoalveolar lavaj, bilgisayarlı tomografi

### ABSTRACT

Pulmonary alveolar proteinosis is a rare disease characterised with lipoproteinous material deposition in alveoles and distal airways. The most common symptoms are dyspnea and dry cough. The radiographic finding is bilateral, symmetric alveolar consolidation or ground-glass opacity. The diagnosis is mostly made by positive staining of transbronchial biopsy or bronchoalveolar lavage (BAL) material with periodic-acid-Schiff method accompanied by clinical and radiological findings. The standard treatment for pulmonary alveolar proteinosis is total lung lavage. In our study, two cases of pulmonary alveolar proteinosis, one diagnosed by open lung biopsy and the other with BAL, were presented with the literature.

**Keywords:** pulmonary alveolar proteinosis, bronchoalveolar lavage, computed tomography

### GİRİŞ

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP) ilk kez 1958'de Rosen, Castleman ve Liebow tarafından tanımlanmış, sebebi bilinmeyen, nadir rastlanan bir akciğer hastalığıdır.<sup>1</sup> Periyodik Asit-Schiff (PAS) yöntemiyle boyanan sürfaktan fosfolipitleri ve protein içeriği olduğu saptanan yumaksı bir materyal alveolleri doldurmaktadır. Primer (konjenital), idiyopatik ve sekonder tip olmak üzere üç formu tanımlanmıştır. Hastalığın patofizyolojisinde sürfaktan üretimindeki bir defekt veya makrofajlar ile mukosilyer temizleme aktivitelerindeki denge mekanizmalarındaki bozulmanın bu duruma yol açtığı düşünülmektedir.

Hastalığın tahmini prevalansı 100.000'de 1'dir. Görülme yaş aralığı 20-50, erkek/kadın oranı yaklaşık 4/1'dir. Vakala-

rın %90'ı erişkin ve idiyopatik tiptir. Mortalite oranı %10 civarındadır. Hastaların akciğer grafilerinde %30 oranında bilateral infiltrasyonlar izlenir.<sup>2</sup>

PAP'da inatçı öksürük, balgam çıkarma, ilerleyici dispne, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, aralıklı düşük dereceli ateş, gece terlemeleri, plörötik göğüs ağrısı, siyanoz, hemoptizi gibi semptomlar görülebilir. Solunum sistemi fizik muayenesinde oskültasyonda inspiratuar raller duyulabilir.<sup>3</sup>

Hastalığın etiyojisi net olarak bilinmemekle birlikte silika tozlarının inhalasyonu, insektisitler, alüminyum tozları, titanyum dioksit, diğer inorganik tozlar, hematolojik maligniteler, HIV enfeksiyonu, lizozimik protein intoleransı ve leflunomid etiyojide rol oynayan durumlar olabilir.

**Alındığı tarih:** 10 Haziran 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 20 Temmuz 2010; **Kabul tarihi:** 4 Aralık 2010

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Yard. Doç. Dr. Ersin Demirer, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi İstanbul; E-posta: drersin73@yahoo.com

© 2011 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2011;13(3): 182-186

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

PAP tanısında serum veya bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktöre (GM-CSF) karşı IgG izotipinde nötralizan otoantikör tespit edilebilir. BAL sıvısı süt görünümündedir. Periyodik asit-Schiff (PAS) boyaması pozitifdir. Akciğer biyopsisinde alveoller köpüksü olmayan materyal ile doludur.<sup>4,5</sup>

Hastalığın ayırıcı tanısında hipersensitivite pnömonisi, akciğer kanseri, *pneumocystis jiroveci* pnömonisi, akciğer ödemi, sarkoidoz, alveoler hemoraji, lipoid pnömoni düşünülmelidir.

Akciğer grafisinde yarasa kanadı şeklinde konsolidasyonun olduğu bilateral perihiler infiltrasyonlar vardır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) yamalı buzlu cam opasiteler izlenebilir. İnterlobüler septal ve intralobüler interstiyel kalınlaşmaların gözleendiği bu poligonal paterne kaldırım taşı (crazy paving) görünümü denir.<sup>6</sup>

PAP'ın tedavisini hastalığın ilerleyiş şekli, enfeksiyonların varlığı, fiziki durum bozukluğu belirler. Sistemik steroidler, proteinazlar, mukolitikler tedavide başarısız olmuştur. Tüm akciğer lavajı yöntemi ile mekanik olarak akciğerlerde biriken materyal temizlenebilir. GM-CSF tedavisi günümüzde uygulanmakla birlikte, hastalığın konjenital formunda yeri yoktur. Edinsel olguların %50'sinde başarılı sonuçlar mevcuttur. Yaygın olmayan soliter akciğer opasitelerinin bulunduğu olgularda 3-9 ay içinde rezolüsyon izlenebilmektedir.

PAP hastalığında en sık komplikasyon akciğer enfeksiyonlarıdır. Pulmoner fibrosis veya kor pulmonale gelişebilir. Hastalığın prognozu primer tipte oldukça iyidir. Vakaların çoğunda tam remisyon izlenir. Konjenital PAP hastalarında akciğer nakli uygun tedavi seçeneğidir.

## OLGU 1

Herhangi bir yakınması olmayan 20 yaşındaki erkek hasta, askeri birlikte yapılan tüberküloz taramasında çekilen akciğer grafisinde bilateral üst ve orta zonlarda retiküler dansite artışları saptanması üzerine kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Mesleği çiftçilikti. Sigara kullanım hikâyesi olmamakla birlikte, güvercin beslediğini ifade etmekteydi. YÇBT görüntülemesinde her iki akciğerde multifokal yamalı tarzda silik sınırlı buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar izlenmesi üzerine hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstiyel pnömoni öntanılarını ile araştırılmaya başlandı (**Resim 1**).

Arteriyel kan gazı, akciğer karbon monoksit difüzyon testi (DLCO), spirometri ölçümleri, tam kan ve sedimentasyon normal sınırlarda saptandı. LDH düzeyi 594 U/L idi. Rutin biyokimyasal parametreleri normaldi. Tüberkülin cilt testi negatif olarak değerlendirildi. ASO, CRP, C4, C3, RF, ACE, ANA, AMA M2, total eozinofil sayımı ve IgE düzeyi normal sınırlardaydı.

Hastaya tanısal amaçlı bronkoskopi yapıldı. Endobronşiyal lezyon saptanmadı. Bronkoalveoler lavaj ve transbronşiyal

biyopsi yapıldı. Komplikasyon olarak pnömotoraks gelişen hastaya tüp torakostomi uygulandı.

BAL sıvısının histopatolojik incelenmesinde, yaymalarda hemosiderin yüklü makrofajlar ile lenfositler ve nadir polimorfonükleer lökositler izlendi. Bronş mukozasında neoplazi saptanmadı. Kesin tanı elde edilmesi amacıyla hastaya tanısal amaçlı açık akciğer biyopsisi yapıldı. Sağ akciğer alt lob laterobazal segmentten *wedge* rezeksiyon yapıldı. Plevradan ve 10 no'lu istasyondan biyopsi örnekleri alındı. Biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemelerinde plevrada vasküler konjesyon izlendiği, lenf nodunda reaktif antroktik değişiklikler olduğu, akciğer rezeksiyon materyalinde de pulmoner alveoler proteinozis uyumlu bulgular bulunduğu görüldü. Mikroskopik incelemede alveoler boşluklarda hafif dilatasyon, bazı alanlarda alveol boşluklarında yaygın protein birikimi ve kolesterol yarıkları saptandı (**Resim 2**).

Hastanın altı aylık izlemi neticesinde herhangi bir problemle karşılaşmadı.

## OLGU 2

Öksürük, kanlı balgam, nefes darlığı şikâyetleri olan 21 yaşındaki erkek hasta kliniğimize yatırıldı. Epikrizinden, iki yıl öncesinde benzer şikâyetleri olduğunu ve hastaneye yatırıldığını belirtmesi üzerine incelenen epikriz belgesinde nonspesifik antibiyotik tedavisi aldığı ve interstiyel akciğer hastalığı öntanısı ile takip edildiği belirtilmekteydi. Hastanın 6 paket/yıl sigara kullanım öyküsü vardı. Mesleği elektrik teknisyenliği idi.

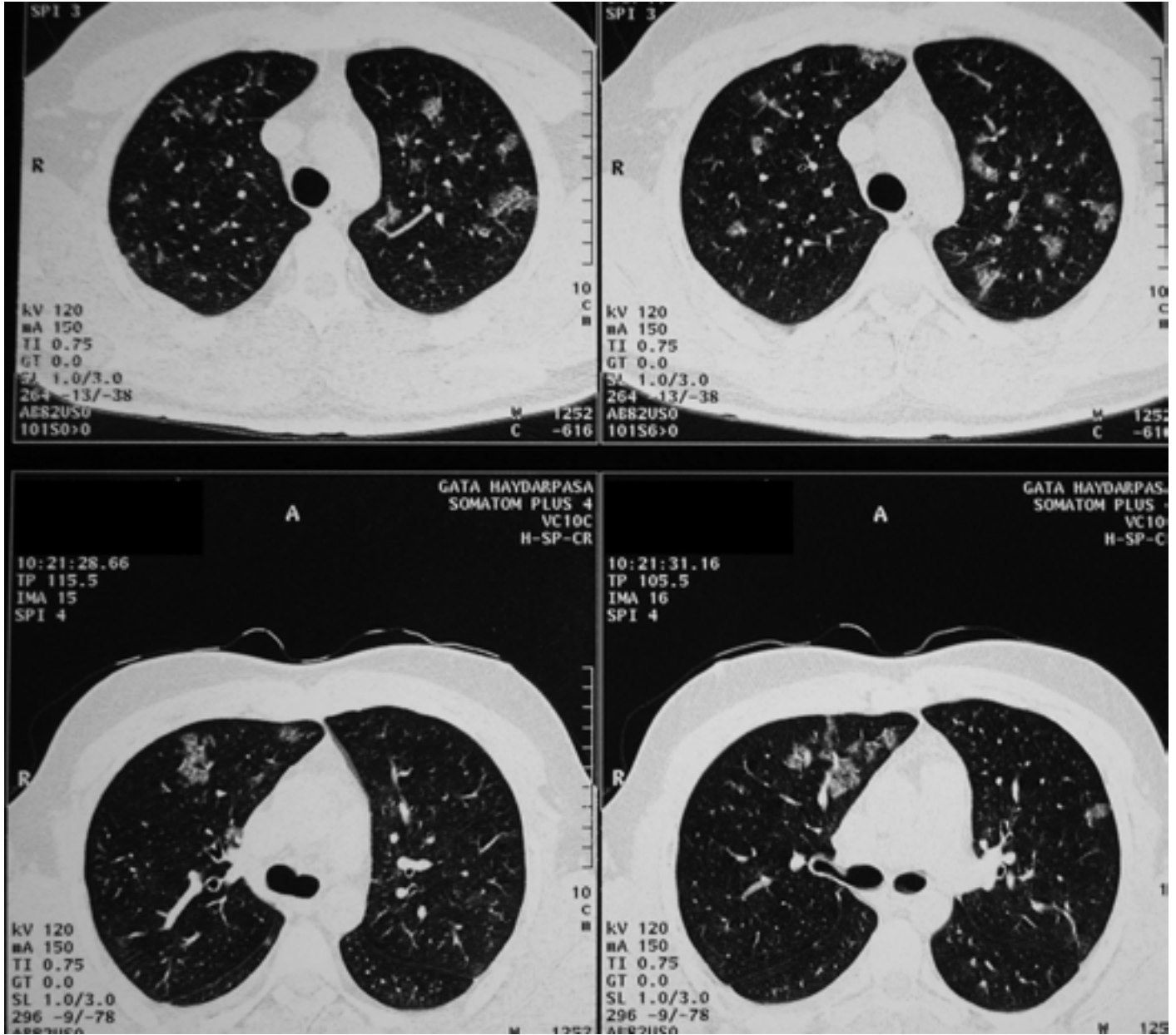
Fizik muayenesinde oskültasyonda her iki skapula altında kaba raller duyuldu. Spirometri testinde FVC %64, FEV<sub>1</sub> %64, FEV<sub>1</sub>/FVC: %83, PEF: %59 saptandı. DLCO, tam kan ve rutin biyokimya parametreleri normal sınırlarda ölçüldü. LDH 742 U/L düzeyinde idi. Sedimentasyon hızı 20 mm/saat, tüberkülin cilt testi pozitif. Tiroid hormon testleri, RF, ANA ölçümleri normal sınırlardaydı. Hastaya nonspesifik antibiyotik tedavisi ve 60 mg/gün metilprednizolon tedavisi uygulandı.

Akciğer grafisinde tüm zonlarda yaygın heterojen infiltrasyon alanları izlendi (**Resim 3**). YÇBT incelemesinde her iki akciğerde alt ve üst loblarda özellikle üst loblarda ve orta zonda belirginleşen coğrafik görünümlü buzlu cam yoğunluk artışı, interlobüler ve intralobüler interstiyumda infiltrasyon bulguları saptandı.

Hastaya bronkoskopi uygulandı ve yapılan lavajın görünümü koyu süt kıvamında idi (**Resim 4**). Bronş biyopsisi alındı. BAL sıvısının boyamasında yaymalarda yoğun protein materyal saptandı ve PAS ve D-PAS + olarak boyandı (**Resim 5**).

Hasta bir yıl süreyle takip edildi. Tanı konulduktan altı ay sonra *suicid* girişiminde bulunduğu ve 3 gün mekanik ventilatöre bağlı kaldığı öğrenildi. Hastaya kliniğimizdeki yatışları esnasında iki kez bronş lavajı uygulandı.

Hastanın takibinin birinci yıl sonundaki D<sub>LCO</sub>: 7,7 mmol/kPA.mm (%67), DL Adj: 7,4 mmol/kPA.mm (%65), D<sub>LCO</sub>/VA: 1,69 (99), D<sub>LCO</sub>/VA adj: 1,64 (96), VA: 4,54 L (67)



**Resim 1.** Her iki akciğer üst ve alt loblarda bilateral, multifokal yamalı tarzda buzlu cam alanları.

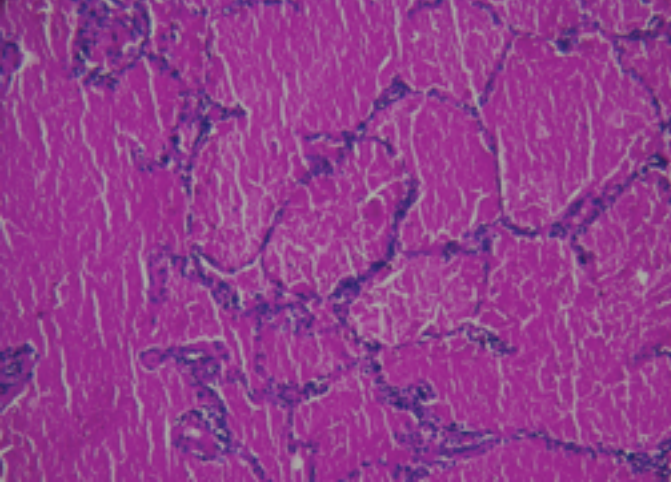
idi. Spirometri ölçümü FVC: 3,76 L (%76), FEV<sub>1</sub>: 3,22 L (%76), FEF<sub>%25-75</sub>: 4,70 L/san (%87), FEF<sub>%50</sub>: 4,70 L/san (%87), PEF: 6,37 L/san (%66) değerlerindedi. Fizik muayenede akciğer sesleri tabii idi. Tam kan, rutin biyokimya ve sedimentasyon hızı normal sınırlardaydı. Tanısından yaklaşık bir yıl sonraki YÇBT incelemesinde parankim bulgularının benzer olduğu görüldü.

### TARTIŞMA

İdiyopatik PAP, genç erişkin erkeklerde daha sık görülmektedir.<sup>2,7</sup> Sunduğumuz olgular bu özellikleri taşımaktaydı. Kli-

nik olarak progresif dispne, halsizlik, öksürük yakınmaları izlenebilir. Daha az oranlarda da kilo kaybı, hemoptizi, göğüs ağrısı ve ateş saptanır.<sup>3</sup> İlk olgumuzda herhangi bir yakınma olmamasına rağmen ikinci olgumuzda öksürük, kanlı balgam, nefes darlığı şikâyetleri mevcuttu. Balgam gram boyamasında gram pozitif koklar tespit edilen bu olguda, kültürde *Streptococcus pneumonia* üremesi saptanmıştı. Hastaneye yatışı sırasında ateş tespit edilen olgumuz antibiyotik tedavisi almıştı. Bu durum PAP olgularında süperenfeksiyon halinde ateş olabileceğini açıklamaktadır.

PAP hastalığında fizik muayene çoğu kez normal bulunabilir. Oskültasyonda bazal krepitasyonlar duyulabilir. Siyanoz ve çomak parmak daha nadirdir. İlk olgumuzun fizik



**Resim 2.** Alveol içerisindeki asellüler materyal (PAS x 400).

muayenesinde belirgin bir özellik saptanmazken, ikinci olgumuzda oskültasyonda her iki skapula altında kaba raller duyuldu. Alveollerin yaygın düzeyde infiltre olduğu hastalarda arteriyel oksijen düzeylerinde düşme olabilir.<sup>7</sup> İki olgumuzda da bu yönde bulguya rastlamadık. Uyar ve arkadaşları trombusun eşlik ettiği ve fatal seyirli bir PAP olgusu bildirmişlerdir. Olgu postmortem olarak tanı almıştır.<sup>8</sup>

PAP hastalığında akciğer radyogramında sıklıkla yaygın bilateral tarzda, sınırları net olmayan nodüler paternleri olan asimetrik dağılımlı hava yolu konsolidasyonu mevcuttur. Görünüm adeta sol ventrikül yetmezliği yokluğundaki akciğer ödemine benzer.<sup>9</sup> İki olgumuzda da her iki akciğerde yaygın infiltrasyonlar izlenmekteydi. YÇBT'de interlobüler septal kalınlaşmalar, coğrafi dağılım özelliğindeki hava yolu buzlu cam opasiteleri izlenir. Bu durum kaldırım taşı paterni olarak adlandırılır.<sup>6</sup> İki olgumuzun da YÇBT'sinde bu patern mevcuttu.

PAP ayırıcı tanısında bronkoalveoler karsinom, lipoid pnömoni, ARDS, akut interstisyel pnömoni, difüz alveoler hasar, interstisyel pnömoniler yer almaktadır. İlk olgumuz hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz, eozinofilik pnömoni, idiyopatik interstisyel pnömoni öntanılarını ile araştırılmaya başlanmıştı. İkinci olgunun anamnezinde ise, bir yıl önce aynı şikâyetlerle başka bir sağlık kuruluşunda yatışı ve interstisyel akciğer hastalığı öntanısı ile takip gördüğü göze çarpmaktadır. Hastanın servisimizdeki yatışında anti-GBM pozitif bulunmuştu. Yaygın akciğer tutulumu izlenmekteydi. Öntanıda Goodpasture sendromu düşündüğümüz olgu, kesin tanıdan önce bir hafta süre ile kortikosteroid tedavisi kullanmıştı. PAP hastalığında steroid tedavisi önceki yıllarda denenmiş ama fayda görülmemişti. Uzun süreli steroid tedavisi ayrıca enfeksiyon riskini de artırmaktadır.<sup>7</sup>

PAP'da akciğer fonksiyonları değerlendirmesinde sıklıkla restriktif patern vardır.<sup>7</sup> İlk olgumuzda spirometri değerlendirmesi normalken, ikinci olgumuzda restriktif patern mevcuttu. İkinci olgumuzda aynı zamanda ilk olgu-



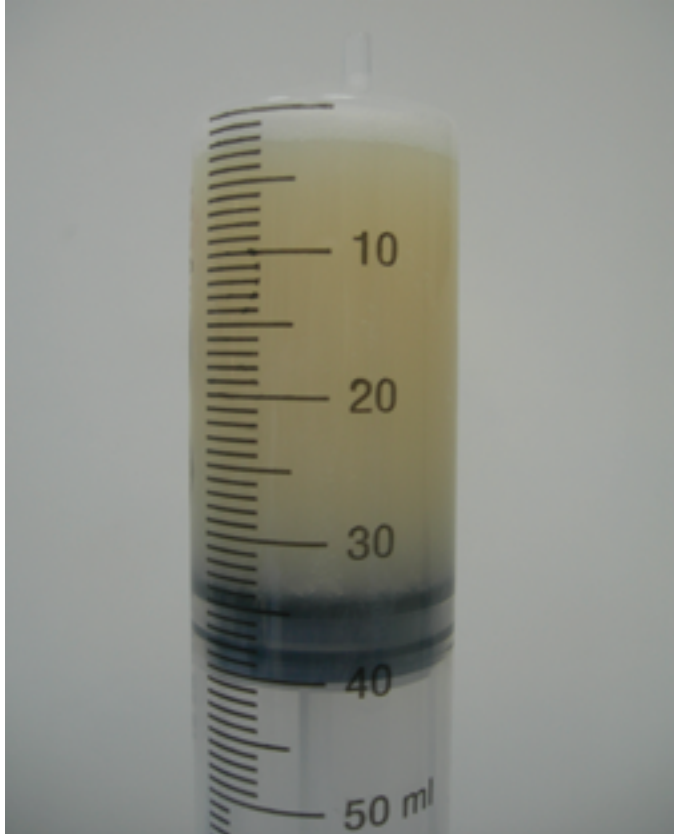
**Resim 3.** Tüm akciğer zonlarında bilateral dağınık infiltrasyon alanları.

muza kıyasla daha yaygın akciğer parankim infiltrasyonları izlenmekteydi.

BAL tanıda önemli bir yer tutar. Hastaların %75'lik bir kısmında taniya yardımcıdır. Hastalığın tipik YÇBT görüntüsü ile birlikte süt görünümündeki BAL sıvısı tanısaldır.<sup>2</sup> Bu sıvı diastaz dirençli PAS (+) intrasellüler inklüzyonlara sahiptir. İkinci olgumuzda bu görünümü saptadık. Taniya gidilemeyen olgularda açık akciğer biyopsisi altın standarttır. İlk olgumuzda BAL ve transbronşiyal aspirasyon biyopsi yöntemleri tanısız değildi. Torakotomiyle açık akciğer biyopsisi yöntemiyle tanı konulmuştu. İdiyopatik PAP hastalığında GM-CSF geni ve protein anormallikleri araştırmalarında henüz olumlu sonuçlar elde edilememiştir.<sup>10</sup> BAL ve serumda GM-CSF antikoru, tanıda kullanılmaya başlanmıştır ama biz hastanemiz laboratuvarında bu testi uygulayamadık.

PAP hastalarında tedavinin amacı alveollerde biriken aşırı sürfaktanın uzaklaştırılmasıdır. Bu sayede semptomatik hastalarda gaz değişimi sağlanır. Günümüzde tedavi seçeneği olarak tüm akciğer lavajı mevcuttur. Hasta seçimi, tedavinin süresi ve zamanlaması konuları henüz tam olarak netleşmemiştir. Egzojen GM-CSF uygulaması da yeni tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.<sup>11</sup>

Spontan remisyon da söz konusu olabilir. Oranı yaklaşık %10-50 arasında bildirilmiştir.<sup>1,7,12</sup> PAP tedavisinde akciğer lavajı ilk kez 1960 yılında Ramirez-Rivera tarafından uygulanmıştır.<sup>13</sup> Günümüzde genel anestezi altında, çift lümenli endotrakeal tüple tek akciğer ventilasyonu yapılarak 60 litre bulan serum fizyolojik kullanılarak lavajlar uygulanmaktadır. Yöntemin uygulanmasına yönelik eğitici bir video görüntüsü Michaud ve arkadaşları tarafından hazırlanan bir

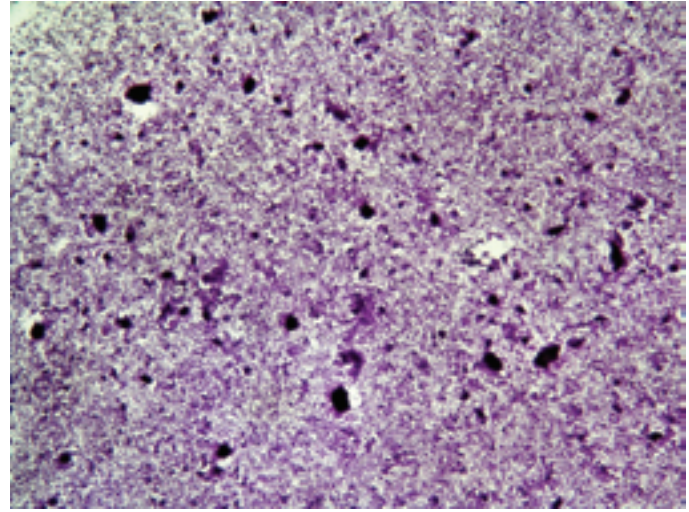


**Resim 4.** Opak ve süt görünümündeki bronkoalveoler lavaj sıvısı.

yayında ek olarak verilmektedir.<sup>14</sup> Servisimizde yatan iki olguya da bronkoskopik girişimle lavajlar uygulanarak her seferinde 2-4 litre serum fizyolojik verildi. Tüm akciğer lavajı yöntemini, bu konuda tecrübemiz olmaması nedeniyle uygulayamadık. İki olguda da genel durumun iyi olması ve hipoksi gözlenmemesi tedavi seçimimizi etkilemişti. Tüm akciğer lavajı, bu konuda randomize klinik çalışma yapılmamış olmasına karşılık, standart tedavi şekli olarak tüm dünyada yaygın bir kabul görmüştür.

PAP hastalarında sistemik ve pulmoner fırsatçı enfeksiyonlar hastaların %13'ünde ortaya çıkmıştır. *Nocardia*, *Aspergillus*, mikobakteri, kriptokok, *pneumocystis jiroveci* enfeksiyonları oluşabilir.<sup>7</sup>

İdiyopatik PAP'ta spontan remisyonlar bildirilmektedir. Antikor üretimini neyin tetiklediği, antikor titresi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki, tedavi, prognoz, spontan remisyon konuları günümüzde hâlâ çözüm bulmamıştır. Tüm akciğer lavajı, GM-CSF kullanımı konularında araştırmalar devam etmektedir. Ulaşabildiğimiz kadarıyla ülkemizden ulusal ve uluslararası dergilerde yayımlanmış yaklaşık yirmi olgu sunumunu inceledik. Bu durum ülkemizde PAP tanısının yeterli seviyede konulmadığını ve bildirimlerin yapılmadığını düşündürmektedir. Sunduğumuz bu iki olguyla, PAP ile ilgili tanı ve tedavi yöntemleri ile hastalık hakkında genel bilgileri sunmayı amaçladık.



**Resim 5.** Bronkoalveoler lavaj histopatolojik incelemede granüler materyal birikimi (PAS x 400).

#### KAYNAKLAR

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 1958;258:1123-1142.
2. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2003;349:2527-2539.
3. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. Thorax 2000;55:67-77.
4. Bonfield TL, John N, Barna BP, Kavuru MS, Thomassen MJ, Yen-Lieberman B. Multiplexed particle-based anti-granulocyte macrophage colony stimulating factor assay used as pulmonary diagnostic test. Clin Diagn Lab Immunol 2005;12:821-824.
5. Carraway MS, Ghio AJ, Carter JD, Piantadosi CA. Detection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1294-1299.
6. Murayama S, Murakami J, Yabuuchi H, Soeda H, Masuda K. "Crazy paving appearance" on high resolution CT in various diseases. J Comput Assist Tomogr 1999;23:749-752.
7. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:215-235.
8. Uyar M, Elbek O, Çiftçi, ve ark. Fatal seyirli pulmoner alveoler proteinozis. Tur Toraks Der 2008;9:177-180.
9. Selecky PA, Wasserman K, Benfield JR, Lippmann M. The clinical and physiological effect of whole-lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis: a ten-year experience. Ann Thorac Surg 1977;24:451-461.
10. Bewig B, Wang XD, Kirsten D, Dalhoff K, Schäfer H. GM-CSF and GM-CSF beta c receptor in adult patients with pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2000;15:35-357.
11. Vancheeswaran R, Morgan C, Wells AU. Pulmonary Alveolar Proteinosis: Investigation and Management-A Review. Clin Pulm Med 2007;14:360-364.
12. Kariman K, Kylstra JA, Spock A. Pulmonary alveolar proteinosis: prospective clinical experience in 23 patients for 15 years. Lung 1984; 162:223-231.
13. Ramirez J, Schultz RB, Dutton RE. Pulmonary alveolar proteinosis: a new technique and rationale for treatment. Arch Intern Med. 1963;112:419-431.
14. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. Chest 2009;136:1678-1681.