

Fatal Seyirli Pulmoner Alveoler Proteinozis

A Fatal Case of Pulmonary Alveolar Proteinosis

Meral Uyar¹, Osman Elbek¹, Nilüfer Çifçi¹, Maruf Şanlı², Kemal Bakır³, Öner Dikensoy¹

¹Gaziantep Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

ÖZET

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP) alveoller ile distal hava yollarında fosfolipid ve proteinöz materyalin birikimiyle karakterizedir. Bu makalede femoral arterde trombüsün eşlik ettiği bir PAP olgusu sunulmuştur. Nefes darlığı ve sol bacadaki morarma yakınmasıyla başvuran ve femoral arter trombüsü saptanarak embolektomi yapılan hastanın akciğer grafisinde üst zonda kümeleşmeye eğilimli asiner nodüller ve orta-alt zonlarda homojen dens konsolidasyon izlendi. Klinik-radyolojik incelemelerin PAP'ı desteklemesi üzerine genel anestezi altında çift lümen entübasyonla tanı amaçlı BAL uygulandı. BAL'ın diagnostik olması üzerine bronkoskopiye terapötik BAL ile devam edildi. Olgu tek taraflı yüzde yüz oksijenle ventile edilmesine rağmen BAL'ı tolere edemedi. Tek lümen entübasyona geçilerek fiberoptik bronkoskop ile segmenter BAL uygulandı. Ancak takipte gelişen progresyon nedeniyle hasta solunum-böbrek yetmezliğinden kaybedildi. Tanı postmortem yapılan akciğer biyopsisi ile doğrulandı. (*Tur Toraks Der 2008;9:177-80*)

Anahtar sözcükler: Pulmoner alveolar proteinozis, solunum yetmezliği, terapötik bronkoalveoler lavaj

Geliş Tarihi: 21. 11. 2006 Kabul Tarihi: 04. 04. 2007

ABSTRACT

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is characterized by the accumulation of phospholipids and proteinaceous material in the alveoli and distal airways. In this report, a case of PAP associated with femoral artery thrombosis is presented. A thirty-eight year-old female presented with dyspnea and ecchymoses on her left leg. The patient had undergone arterial embolectomy because of femoral artery thrombosis. She had coalescent acinar infiltrations, reticular pattern and homogeneous dense consolidation on her chest X-ray. Diagnostic BAL was performed under general anesthesia. Following the confirmation of diagnosis with BAL, bronchoscopy was continued with the therapeutic BAL procedure. Unilateral ventilation with 100% oxygen was applied but the patient was not able to tolerate the procedure. Segmental BAL with fiberoptic bronchoscope was performed. In spite of ventilatory support with invasive mechanical ventilation, the patient was lost due to acute respiratory and renal insufficiency. The diagnosis of PAP was confirmed by the pathological analysis of post-mortem lung biopsy. (*Tur Toraks Der 2008;9:177-80*)

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis, respiratory insufficiency, therapeutic bronchioalveolar lavage

Received: 21. 11. 2006 Accepted: 04. 04. 2007

GİRİŞ

Pulmoner alveolar proteinozis; inflamasyon ve fibrozisin kısıtlı olduğu, normal akciğer mimarisinin korunduğu ve alveollerin lipitten zengin PAS pozitif materyalle dolmasıyla karakterize bir hastalıktır [1-4]. İlk kez 1958 yılında tanımlanmış ve bugüne kadar literatürlerde 500 civarında olgu rapor edilmiştir [1]. Hastalığın patogenezinde sürfaktanı alveollerden temizleyen makrofaj fonksiyonlarındaki bozukluğun ve sürfaktan üretimi ile temizlenmesi arasında gelişen dengesizliğin rol oynadığı iddia edilmektedir [2,3].

Bu makalede akut femoral arter trombüsünün eşlik ettiği bir pulmoner alveolar proteinozis vakası sunularak hastalığa dikkat çekmek amaçlanmıştır.

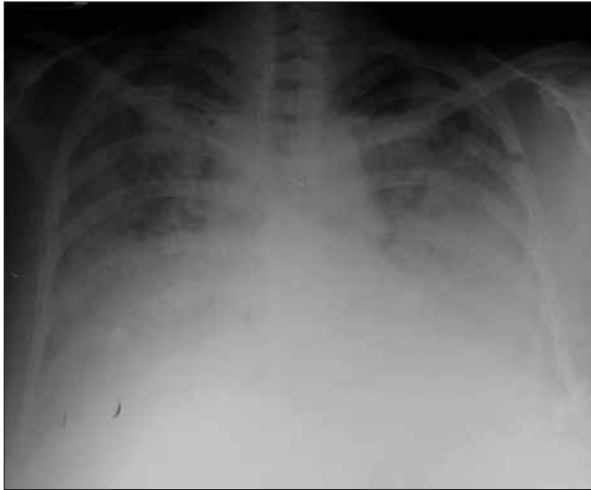
OLGU

Nefes darlığı ile sol bacadaki morarma yakınması ile başvuran ve akut femoral arter trombüsü saptanarak acil

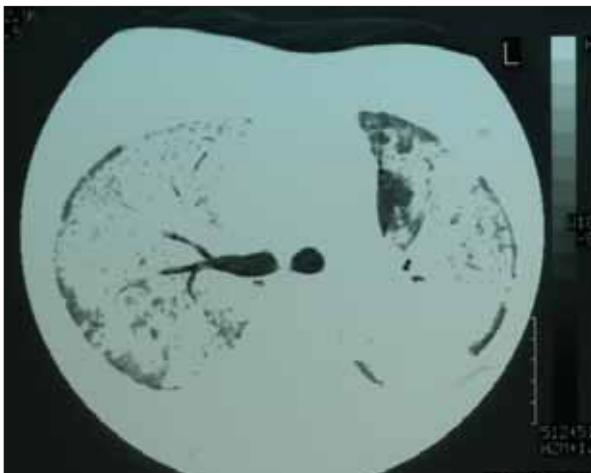
embolektomi uygulanan 38 yaşında kadın hastanın operasyon öncesi dönemde çekilen akciğer grafisinde alveolar infiltrasyon saptandı (Şekil 1). Herhangi bir ilaç öyküsü tanımlamayan hastanın dört yıl önce başlayan ve giderek artan nefes darlığı yakınması olduğu, perioperatif süreçte yakınmalarında bir değişiklik bulunmadığı, postoperatif periyotta düşük molekül ağırlıklı heparin kullandığı ve son üç yılda kimi merkezlerde akciğer grafisinde gözlenen patoloji nedeniyle bronkoskopi uygulandığı öğrenildi. Olgunun vital bulguları ateş: 36.8°C, nabız: 135/dk, solunum sayısı: 34/dk, kan basıncı: 100/70 mmHg ve 10 L/dk dozda oksijen tedavisi altında SaO₂: %85 idi. Fizik muayenede dil-dudak siyanotikti ve oskültasyonda her iki hemitoraksta kaba raller saptandı. Akciğer grafisinde üst zonda kümeleşmeye eğilimli asiner nodüller, kaba retiküler patern ve orta-alt zonlarda homojen dens konsolidasyon izlenen olgunun yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi incelemesinde (YRBT) her iki akciğerde diffüz,

yoğun alveolar konsolidasyon, kaba septal kalınlaşma ve asiner nodüller (Şekil 2) tespit edildi.

Hastanın laboratuvar incelemesinde beyaz küre 24180/mm³, hemoglobin 11.2 g/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 68 mm/saat, aspartat aminotransferaz (AST) 199 U/L (N=15-37 U/L), alanin aminotransferaz (ALT) 63 U/L (N=8-41U/L) ve laktat dehidrogenaz (LDH) 3282 U/L (N=220-450U/L) idi. Nazal maske ile 10 L/dk oksijen tedavisi altında PaO₂ 45mmHg ve PaCO₂ 36 mmHg olması nedeniyle noninvazif mekanik ventilasyon tedavisi başlandı. Noninvazif mekanik ventilasyon tedavisinden objektif yarar saptanmaması ve klinik-radyolojik bulguların pulmoner alveoler proteinozisi düşündürmesi nedeniyle hastaya genel anestezi altında tanı amaçlı bronkoalveoler lavaj (BAL) uygulandı. BAL'ın tanısal olması üzerine (Şekil 3) bronkoskopiye terapötik amaçlı BAL ile devam edildi. Ancak çift lümenli entübasyon eşliğinde %100 oksijen verilmesine rağmen hipoksemisi devam etmesi nedeniyle hastaya segmenter BAL yapıldı. Tedavi amaçlı BAL sonrası akciğer grafisinde regresyon saptanan ve lavaj sonrası LDH düzeyi 1765 U/L'e gerileyen hastanın takibinin 24. saatinde klinik ve radyolojik progresyon gelişti. BAL sıvısının mikrobiyolojik



Şekil 1. Akciğer grafisinde kümeleşmeye eğilimli asiner nodüller ve orta-alt zonlarda homojen dens konsolidasyon izlenmektedir



Şekil 2. YRBT'de izlenen yoğun alveolar konsolidasyon, kaba septal kalınlaşma ve asiner nodüller



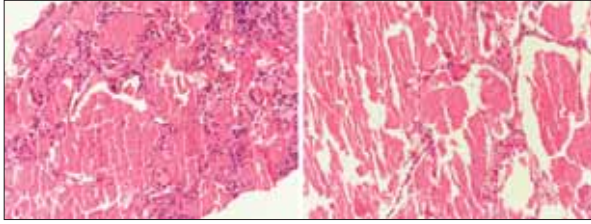
Şekil 3. Diagnostik bronkoalveolar lavajın karakteristik görünümü

incelemesinde enfeksiyon etkeni üretilmemesine rağmen hastaya geniş spektrumlu antibiyotik ve antikoagülan tedavi başlandı. Ancak invaziv mekanik ventilasyon tedavi uygulanmasına rağmen hipoksemisi düzelmeyen hasta hospitalizasyonun üçüncü gününde solunum ve böbrek yetmezliğinden kaybedildi. Tanı postmortem alınan akciğer biyopsisi ile doğrulandı (Şekil 4a-4b).

TARTIŞMA

20-50 yaş arasında ve erkeklerde daha fazla görülen [2,3] PAP'ın klinik bulguları nonspesifiktir. Asemptomatik vakalar olabileceği gibi [3] hastalarda en sık olarak öksürük, dispne, daha az olmak kaydıyla ateş ve hemoptizi mevcuttur [1]. Literatürde olguların halsizlik, kırıngnılık, kilo kaybı, plöretik göğüs ağrısı ve parmaklarda çomaklaşma ile başvurduğu da bildirilmiştir [2,3]. Bu makalede sunulan olgu 38 yaşında bir hastadır ve dört yıldır süren nefes darlığı, öksürük ve halsizlik yakınmaları ile başvurmuştur.

İdiyopatik formlar dışında silika, alüminyum, titanyum gibi çeşitli gazlara ve inorganik tozlara maruziyet; insektisidlere maruz kalma; kronik enfeksiyonlar; hematolojik malignensiler ve myeloproliferatif hastalıklar PAP etyolojisinde yer almaktadır [1-4]. Olgumuzda hastalığın hızlı fatal seyri nedeniyle PAP etyolojisini aydınlatılabilmemiz



Şekil 4. a) Alveol lümenleri içinde proteinöz materyali gösteren homojen eozinofilik madde birikimi (Hematoksilen Eozin X 200)
b) Alveol lümenleri içinde homojen eozinofilik materyal ile birlikte alveol duvarında pnömosit hiperplazisi (Hematoksilen Eozin X 200)

mümkün olmamıştır. Bu bağlamda vakada saptanan arteriyel trombüsün PAP etyolojisinde yer alan olası bir hematolojik sorunla ilişkisi de irdelenememiştir. Ancak İngilizce ve Türkçe literatürde trombüsün eşlik ettiği PAP vakası bugüne kadar hiç bildirilmemiştir.

PAP tanılı olguların karakteristik radyografik bulguları; yamalı ve birleşme eğilimi gösteren nodüler infiltratlar, yarasa kanadı görünüm ve buzlu cam dansiteli alanlardır [2,3]. Literatürde yerleşim olarak üst-alt zonların daha fazla etkilendiği [2,3] ve akciğer periferinin korunduğu [4] bildirilmektedir. Hastaların YRBT incelemesinde retikülonodüler ve buzlu cam dansiteli alanlar, septal kalınlaşma ve kaldırım taşı görünümü saptanabilir [2,3,5]. Olgumuzun akciğer grafisinde üst zonlarda kümeleşmeye eğilimli asiner nodüller ve orta alt zonlarda homojen dens konsolidasyon; YRBT incelemesinde ise her iki akciğerde diffüz ve yoğun alveolar konsolidasyon, kaba septal kalınlaşma ve asiner nodüller izlenmiştir. Benzeri radyolojik pattern PAP dışında pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, akciğer ödemi-kontüzyonu, diffüz alveolar hemoraji, alveolar hücreli karsinom, tromboembolik hastalık, yağ-amniyotik sıvı embolisi, üremi, radyasyon pnömonisi ve sarkoidozda da saptanabilir [6]. Ülkemizden bildirilen olgular irdelendiğinde bu hastaların radyolojik görünümleri itibarı ile yanlış tanı-tedavi aldıkları da görülmektedir [7,8]. Radyasyon tedavisi, gebelik, renal patoloji ile travma öyküsü tanımlamayan ve pnömoni kliniği bulunmayan hastamızda tanı BAL'ın karakteristik görünümü ve sitopatolojik incelemesi ile kesinleştirilmiştir.

PAP tanılı olguların %80'inde ise yüksek LDH düzeyi mevcuttur [2]. Kardiyak, renal ve kas hastalıkları dışıladktan sonra hastalardaki LDH düzeyindeki artış PAP'ın ağırlık derecesini belirlemede yardımcıdır [2]. Literatürde 24 olgunun incelendiği bir seride LDH düzeyi 393 ± 71.67 IU/L (N=166-959 IU/L) olarak rapor edilmiştir [9]. Ayrıca üç ayrı PAP vakasının incelendiği bir çalışmada da bronkoalveolar lavaj sonrası LDH düzeylerinde gerileme saptanmıştır [10]. Olgumuzun da hastaneye başvurusunda LDH düzeyi 3282U/L idi ve tedavi amaçlı BAL uygulaması sonrası klinik ve arter kan gazı bulguları ile korele biçimde LDH düzeyi de 1765U/L'e kadar geriledi.

PAP'ın tanısı bronkoalveolar lavaj ve transbronşial biyopsi ile konulur [2]. PAP'dan şüphelenildiği zaman BAL sıvısının elektron mikroskopisi ve PAS boyaması tanı koydurucu olabilir [2]. BAL sıvısı karakteristik olarak opak veya süt gibidir. Bileşiminde az miktarda inflamatuvar hücreler, alveolar makrofajlar, çok miktarda asellüler eozinofilik cisimcikler ve PAS pozitif ve diyastaza dirençli materyal

saptanır [3,4,9]. Goldstein ve arkadaşları 24 olguluk serilerinde tanının ağırlıkla (%71) açık akciğer biyopsisi ile konulduğunu rapor etmişlerdir [9]. Radyolojik bulgularla PAP düşünülen olgumuzun bronkoalveolar lavajında makrofajlar arasında eozinofilik proteinden zengin materyal izlenmiştir. Postmortem biyopside ise alveol duvarlarının korunduğu, ancak genişleyerek içlerinin proteinden zengin eozinofilik materyal ile dolu olduğu gözlenmiş olup yapılan PAS boyasında alveolar boşlukların PAS+ materyal ile dolu oldukları gösterilmiştir.

Son yıllarda GM-CSF eksikliğinde PAP benzeri pulmoner anormallikler geliştiği gösterilmiş ve PAP olgularında tüm akciğer lavajına alternatif veya yardımcı tedavi olarak GM-CSF tedavisi yapılabileceği öne sürülmüştür [11]. Yapılan klinik çalışmalarda GM-CSF tedavisi ile önemli miktarda gaz değişiminin düzeldiği ve ilacın kesilmesi sonrası hastalığı progrese olan olgularda ilacın yeniden başlaması ile tablonun gerilediği gösterilmiştir [1,9]. İdiopatik PAP'ta aerosol [12] ya da subkutan biçimde uygulanan GM-CSF tedavisinin etkisinin GM-CSF'e karşı gelişen otoantikorları nötralize etmesine bağlanmaktadır. Olgumuzda da GM-CSF tedavisi planlanmış olmasına rağmen temin edilemediği için verilememiştir.

PAP olgularında gelişen fırsatçı enfeksiyonlar için antibiyotik ve bronkopulmoner lavaj gibi destekleyici tedavilerle pulmoner fonksiyonların düzeltilmesi sağlanır [2]. Tedavi amaçlı tüm akciğer lavajı PAP'ın tedavisinde kullanılan standart tedavidir [1]. Literatürde vakaların yaklaşık üçte birinde agresif tedavi yapılmadan spontan iyileşme bildirilmiştir [2]. Ancak çoğu olgu tedaviye ihtiyaç duymakta ve olguların yaklaşık üçte birinde tekrarlayan lavajlara rağmen pulmoner fibrozis gelişmektedir [2]. Genellikle tüm akciğer lavajı genel anestezi altında ve çift lümenli endotrakeal tüp eşliğinde gerçekleştirilmektedir [10]. Literatürde mevcut yöntem alternatif olarak lokal ya da genel anestezi eşliğinde segmental veya lobar lavaj uygulamaları da bildirilmiştir [10]. İleri dönem olgularda akciğer transplantasyonu bir diğer tedavi seçeneğidir. Olgumuza da ameliyathane koşullarında genel anestezi altında acil olarak BAL uygulanmış ve BAL görünümünün diagnostik olması nedeniyle işlem terapötik olarak sürdürülmüştür. Ancak çift lümenli entübasyon eşliğinde %100 oksijen tedavisine rağmen derin hipoksemi düzeltilenmemiştir. Bunun üzerine olgumuza BAL segmenter olarak uygulanmış ve kısa dönem de olsa radyolojik regresyon ile LDH düzeylerinde düşme izlenmiştir.

İngilizce ve Türkçe literatürde bugüne kadar olgumuzda saptadığımız gibi trombüsün eşlik ettiği PAP vakası bildirilmemiştir. Olgumuz bu ilginç yönü dışında PAP'ın nadir görülmesi nedeniyle akciğer grafisinde alveolar pattern saptanan olguların ayırıcı tanısında hastalığın hatırlanması gerektiğini vurgulaması ve segmenter BAL uygulamasının da hastalığın tedavisinde seçenek olabileceğini göstermesi bakımından da dikkat çekicidir.

KAYNAKLAR

1. Kavuru MS, Tracey L, Thomassen MJ. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Murray JF, Nadel AJ; eds. Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. USA: W.B. Saunders, 2005:1716-31.
2. Menard KJ. Whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. J Perianesth Nurs 2005;20:114-26.

3. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD, eds. Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 1999:2700-8.
4. 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;24:389-95.
5. Gülsün M, Arıyürek M, Demirkazık FB, Fırat P. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide Arnavut kaldırımı görünümü oluşturan bronşioalveoler kanser ve pulmoner alveoler proteinosis: iki olgu sunumu. *Bilgisayarlı Tomografi Bülteni* 2002;7:38-40.
6. Blumenthal NP, Miller WT, Kotloff RM. Radiographic pulmonary infiltrates. *AACN Clin Issues* 1997;8:411-24.
7. Çiftçi TU, Şipit T, Apaydın Z, ve ark. Pulmoner alveoler proteinosis (PAP) (Bir olgu nedeniyle). *Solunum Hastalıkları Dergisi* 2001;12:71-4.
8. Hızarcıoğlu M, Kayserili E, Ecevit Ç, ve ark. Pulmoner alveolar proteinosisli bir olgu. *Ege Pediatri Bülteni* 2003;10:151-4.
9. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest* 1998;114:1357-62.
10. Cheng SL, Chang HT, Lau HP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage. *Chest* 2002;122:1480-5.
11. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875-80.
12. Wylam ME, Ten R, Prakash UBS, et al. Aerosol granulocyte-macrophage colony stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2006;27:585-93.