doi • 10.5578/tt.50708

Tuberk Toraks 2017;65(3):249-254

Geliş Tarihi/Received: 11.02.2017 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 27.02.2017

KISA RAPOR
SHORT REPORT

Pulmoner alveoler proteinozisli hastada iki taraflı total akciğer lavajı

Müge ERBAY¹
Yılmaz BÜLBÜL¹
Funda ÖZTUNA¹
Mehmet KILIÇ¹
Neslihan ÖZÇELİK¹
Şafak ERSÖZ²

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

² Department of Pathology, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

ÖZET

Pulmoner alveoler proteinozisli hastada iki taraflı total akciğer lavajı

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP) alveollerde sürfaktan benzeri lipoprotein materyal birikimi ile karakterize nadir görülen bir akciğer hastalığıdır. PAP etyolojisinde; primer/idiyopatik, neonatal/konjenital, sekonder ve ekzojen/çevresel maruziyet yer alır. Radyolojik olarak yaygın buzlu cam görünümü, interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşmalar görülür. Tanıda açık akciğer biyopsisi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, klinik ve radyolojik bulgular ile süt görünümlü bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, biyopside periyodik asit shift (PAS) pozitif globüllerin gösterilmesi ile tanı konulabilir. Tedavide; destek tedavisi (oksijen), total akciğer lavajı, inhale/subkütan granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), rituksimab, plazmaferez, akciğer transplantasyonu yer alır. Öksürük ve nefes darlığı şikayetleri ile başvuran, BAL ve transbronşiyal biyopsi ile tanı konulan ve total akciğer lavajı ile tedavi edilen pulmoner alveoler proteinozis olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Bronkoalveoler lavaj, pulmoner alveoler proteinozis, total akciğer lavajı, periyodik asit shift

SUMMARY

Bilateral total lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis

Pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare pulmonary disease characterised by alveolar accumulation of surfactant composed of proteins and lipids. Three main categories of PAP have been defined depending on the aetiology: primer/idiopathic, neonatal/congenital, secondary and exogenous/environmental exposure. Radiologically diffuse ground glass opacities, interlobular and intralobular septal thickening is seen. Although open lung biopsy is accepted as the gold standard in diagnosis, it can be diagnosed by showing bronchoalveolar lavage (BAL) fluid with a milky appearance and periodic acid-schiff (PAS) positive globules in biopsy with clinical and radiological findings. Therapy for PAP are supportive care (oxygen), total lung lavage, inhale/subcutaneous granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), rituximab, plasmapheresis, lung transplantation. We report a case of PAP presented with cough and shortness of breath, diagnosed with BAL and transbronchial lung biopsy, treated by total lung lavage by reviewing literature.

Key words: Bronchoalveolar lavage, pulmonary alveolar proteinosis, whole lung lavage, periodic acid-schiff

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Müge ERBAY
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, TRABZON - TURKEY
e-mail: drmugerbay@gmail.com

GİRİŞ

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP) ilk kez 1958'de Rosen ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, nadir görülen, difüz bir akciğer hastalığıdır (1). Alveollerde periyodik asit shift (PAS) pozitif boyanan fosfolipoproteinöz özellikteki sürfaktan birikimi sonucunda gelişir. Nefes darlığı ve öksürük en sık görülen semptomlardır. PAP nadir görülen bir hastalık olup insidansının yüz binde 0.37 ve prevalansının milyonda 3.7 olduğu tahmin edilmektedir (2). Literatürde 500'den az hasta rapor edilmiştir (3). Nadiren görülen bir hastalık olması ve total akciğer lavajı tedavisi uygulanması nedeni ile olgumuz sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Kırk beş yaşında erkek hasta, ara ara olan öksürük ve son bir aydır artış gösteren nefes darlığı şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde 30 paket yılı sigara içme ve inşaat işçiliği (taş kesme) öyküsü mevcuttu. Solunum sistemi ve sistemik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Akciğer radyogramında, bilateral orta alt zonlarda buzlu cam opasitesi izlendi (Resim 1). Laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon hızı 3 mm/h, lökosit 8.700 ($\times 10^3/\text{mL}$), hemoglobin 14.3 g/dL, trombosit 278.000 ($\times 10^3/\text{mL}$), LDH 575 U/L, CRP 0.3 mg/dL, pro-BNP 20.5 pg/mL bulundu. Hepatit markerları (HBV, HCV, HIV) negatifti. arteriyel kan gazında istirahat halinde pH: 7.44, paCO_2 : 36.6 mmHg, paO_2 : 65.2 mmHg, SO_2 : %92.4, Alveoler-arteriyel oksijen gradienti (PA-aO_2) 38.7 idi. Hafif eforla oksijensiz periferik SpO_2 %84 olması nedeniyle 6 dakika yürüme testi yapılamadı. Solunum fonksiyon

Resim 1. Akciğer radyogramında, bilateral orta alt zonlarda buzlu cam opasiteleri.

testinde FEV_1/FVC : %92, FEV_1 : %109 (3.57 litre), FVC: %91 (3.87 litre) ve akciğer karbonmonoksit difüzyon testinde DLCO: %49 olarak saptandı. Yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) her iki akciğer parankiminde yaygın buzlu cam ve interlobüler septal kalınlaşmalar gözlemlendi (Resim 2). Difüz parankimal akciğer hastalığı etyolojisi açısından hastaya bronkoskopi yapıldı ve sağ orta lob medial segmentten BAL yapıldı. BAL sıvısının beyaz renkte süt görünümünde olduğu izlendi. BAL histopatolojik incelemesinde, zeminde PAS (+) boyanan granüler materyal izlendiği, transbronşiyal biyopside (TBB) bu materyalin alveoler lümeni doldurduğu, görünümün alveoler proteinozis için uyumlu olduğu raporlandı (Resim 3).

Resim 2. YRBT'de her iki akciğer parankiminde yaygın interlobüler septal yapılar da kalınlaşmalar ve buzlu cam dansitesi alanları, kaldırım taşı görünümü.

Resim 3. (A) BAL spesmeninde granüler asellüler materyal varlığı izlenmektedir (PAS x400). (B) transbronşiyal biyopsi örneğinde bazı alveol lümenlerinde PAS (+) boyanan asellüler materyal izlenmektedir (PAS x400). (C) alveol lümenini dolduran eozinofilik boyanan materyal izlenmektedir (Hematoksilen-eozin [H&E] x400).

Resim 4. Total akciğer lavajı sırasında sıvının giderek berraklaştığının izlendiği seri lavaj sıvısı örnekleri.

Resim 5. Total akciğer lavajı sonrası akciğer grafisinde buzlu cam opasitelerde regresyon izlendi.

PAP tanısı ile istirahathte nefes darlığı ve hipoksemisi olan hastaya genel anestezi altında total akciğer lavajı planlandı. İlk seansda ameliyathanede çift lümenli endotrakeal tüp yoluyla sol akciğer yukarıda kalacak şekilde hasta lateralde kübit pozisyona getirilerek total akciğer lavajı uygulandı. Sol akciğere her seferinde 500 cc ısıtılmış (37°C) serum fizyolojik (SF, %0.9 NaCl) verildi, ara ara tüp klemplenerek, göğüs perküsyonu yapıldı ve sonrasında hasta trandelenburg pozisyonuna getirilerek sıvı boşaltıldı. Gelen sıvı berraklaşınca kadar işleme devam edildi ve toplam dokuz litre SF kullanıldı (Resim 4). İşlemle ilgili herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hastaya iki gün sonra aynı işlem sağ akciğer için uygulandı ancak bu kez toplam 20 litre SF kullanıldı. İşlemle ilgili herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta 48 saat gözlem sonrasında taburcu edildi. On beş gün sonraki kontrol

Resim 6. Total akciğer lavajı sonrası önceki akciğer YRBT ile karşılaştırıldığında lezyonlarda belirgin regresyon saptandı.

akciğer radyogramında buzlu cam opasitelerde belirgin regresyon mevcuttu (Resim 5). Kontrol 6 dakika yürüme testinde belirgin iyileşme (mesafe, bitiş saturasyonu) saptandı (başlangıç SpO_2 %97, bitiş SpO_2 %92, 396 metre yürüdü). İşlemden dört ay sonra çekilen kontrol YRBT’de sağ akciğer üst lobda, orta lob lateral segmentte ve alt lobda, sol akciğer üst lobda ve alt lob mediobazal segmentte buzlu cam dansiteleri ve interlobüler septal kalınlaşma izlendi ve hastanın önceki akciğer YRBT tetkiki ile karşılaştırıldığında akciğerdeki lezyonlarda belirgin regresyon saptandı (Resim 6). Hasta halen 12 aydır ek tedavi uygulanmaksızın klinik ve radyografik olarak stabil takip edilmektedir.

TARTIŞMA

PAP olguları beklendiği üzere genellikle nefes darlığı, öksürük ve radyografide iki taraflı kelebek kanadı şeklinde santral yerleşimli, orta ve alt zonlarda, bilateral simetrik alveoler opasiteler ile başvururlar. Alveollerin lipoprotein yapıli materyalle dolması nedeniyle hastalarda YRBT’de yaygın buzlu cam görünümü, interlobüler septal ve intralobüler interstiyel kalınlaşmalar (crazy paving patern, kaldırım taşı görünümü) saptanmaktadır. Bu patern hastaların %75’inde görülmektedir (4). Aynı görünüm PAP dışında farklı hastalıklarda da saptanabilmektedir: Kardiyojenik pulmoner ödem, alveoler hemoraji, akciğer enfeksiyonu (mikoplazma, pneumocystis), eksojenli poid pnömoni veya bronkoalveoler karsinom gibi. Ancak olgumuzda olduğu gibi süt rengi tipik BAL görünümü ve BAL sıvısının PAS + boyan-

ması ve biyopside lümeni dolduran eozinofilik materyalin görülmesi ile diğerlerinden kolayca ayırt edilebilmektedir. Tanıda açık akciğer biyopsisi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, Costabel ve Guzman süt görünümlü BAL sıvısı ile birlikte PAS pozitif globüllerin gösterilmesi durumunda biyopsi gerekliliği olmadığını savunmaktadır (5). Bizim olgumuzda da açık akciğer biyopsisine gerek duyulmadan BAL ve TBB ile kolaylıkla tanıya gidilmiştir.

PAP bilindiği üzere dört başlık altında sınıflandırılmaktadır (6):

1. Primer/idiyopatik,
2. Neonatal/konjenital,
3. Sekonder,
4. Ekzojen/çevresel maruziyete bağlı.

Sekonder form en sık kronik miyelositik lösemi ve miyelodisplastik sendroma eşlik etmektedir. Çevresel maruziyete bağlı/ekzojen form ise genellikle silika tozu, odun, kereste tozu, alüminyum tozu, çimento tozları maruziyeti sonrası gelişmektedir. Olgumuz inşaat ve taş yontma işçiliği ile uğraşması, hematolojik ya da immünsüpresif hastalığının olmaması dikkate alınarak öncelikli olarak çevresel/mesleki maruziyete bağlı form olan silikoproteinozis olarak değerlendirilmiştir. Literatüre göz atıldığında, olguların %90’ında primer PAP görüldüğü, ancak %5-10 kadarının sekonder form PAP olduğu bildirilmektedir (7).

Hastalığın tedavisi büyük oranda hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Tedavi seçenekleri arasında; destek tedavisi

(oksijen), total akciğer lavajı, inhale/subkütan granülo-sit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), rituksimab, plazmaferез, akciğer transplantasyonu yer almaktadır (8-11).

Bunun yanı sıra PAP hastalarında yaklaşık %10-50 arasında spontanremisyon olduğu da bilinmektedir (12). Orta ağır semptomları ve hipoksemisi olan hastalarda en yaygın ve etkili tedavi şekli total akciğer lavajıdır (13,14). Kesin histolojik tanı sonrasında Tablo 1'deki kriterlerden en az birini karşılayan olgulara bu tedavi önerilmektedir (15). Hastamızda kesin patolojik tanı ile birlikte hafif eforla ciddi nefes darlığı ve hipoksemisi olması nedeniyle semptomatik tedavi yanında total akciğer lavajı uygulanmıştır. İşleme bağlı hipoksemi, hidropnömotoraks, sepsis ve akut respiratuvar distres sendromu gibi komplikasyonlar gelişebilmekle birlikte, olgumuzda farklı zamanlarda yapılan lavaj sonrasında herhangi bir komplikasyon kaydedilmemiştir. Lavaj yapılan hastaların %30-40'ında yalnızca bir kez lavaj ihtiyacı olurken, diğerlerine 6 ila 12 aylık aralıklarla tekrar akciğer lavajı gereksinimi ortaya çıkabilmektedir (16).

Tedavisiz takip edilen ya da total akciğer lavajı yapılan PAP hastalarının uzun süreli prognozu ile ilgili kapsamlı bir analiz bulunmamaktadır. Seymour ve arkadaşları tarafından yapılan bir analizde, herhangi bir zamanda total akciğer lavajı yapılan hastalarda, beş yıllık sağkalım 94 ± 2 iken, herhangi bir tedavi almamış olanlarda bu oran anlamlı düşük (85 ± 5) bulunmuştur (3). Asamoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise bunun tersi olarak total akciğer lavajı yapılan 51 olgunun %82'sinin, takipteki 17 olgunun ise %94'ünün remisyonunda kaldığı saptanmıştır (17).

Son yıllarda PAP patogenezinde azalmış GM-CSF'nin rol alabileceğinin düşünülmesi, hastalığın tedavisinde inhale veya subkütan yolla GM-CSF kullanılabileceği tezini gündeme getirmiştir (9). Akciğer epitel hücrelerinden sekrete edilen GM-CSF surfaktan klerensinde rol almaktadır. GM-CSF eksikliğinde veya yokluğunda alveollerde protein ve fosfolipid yapıda surfaktan birikimi olmaktadır. Bunlar göz önüne alınarak Huaranga ve arkadaşları tarafından PAP yönetiminde ilk olarak GM-CSF'nin denendiği ve total akciğer lavajının sadece GM-CSF'nin terapötik başarısızlığında kullanıldığı belirtilmiştir (18).

Total akciğer lavajına dirençli olanlarda veya GM-CSF tedavisine yanıtı olmayan veya kabul edilemez yan etki-

ler gelişenlerde rituksimab tedavisinin denenebileceği bildirilmektedir (16). Ancak bu tedavinin kullanım alanı tam olarak tanımlanmamış ve tedaviye yönelik güçlü bilimsel veriler ortaya konmamıştır. Diğer yandan birincil tedavide özellikle glukokortikoidler veya diğer immünsüpresif ajanların rolü olmadığı da belirtilmektedir (3). Akciğer transplantasyonu son dönem hastalarda bir seçenek olarak yerini korumakla birlikte, nakil sonrasında allograftında nüks olan olgular da bildirilmiştir (19).

Sonuç olarak, PAP nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte, difüz interstisyel akciğer hastalıklarından tipik lavaj ve biyopsi bulguları ile genellikle kolayca ayırt edilebilmektedir. Total akciğer lavajı, kesin tanı konulan ve uygun endikasyonu olan olgularda sıklıkla yüz güldürücü sonuç vermekte ancak sonraki dönemde nükslerin olabileceği dikkate alınmalıdır.

Tablo 1. Total akciğer lavajı endikasyonları (15)

- İstirahatte $PaO_2 < 65$ mmHg
- Alveoler-arteriyel oksijen gradienti ($PA-aO_2$) ≥ 40 mmHg
- Ölçülen şant fraksiyonu $> \%10-12$ ise
- İstirahat veya egzersizde şiddetli nefes darlığı ve hipoksemi

KAYNAKLAR

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958; 258:1123-42.
2. Ben Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, Soliman A, Bishara H, Zelligson E, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. *Isr Med Assoc J* 1999;1:75-8.
3. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215-35.
4. Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Roentgenol* 2001;176:1287-94.
5. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:255-61.
6. Şahin Ü. Pulmoner alveoler proteinoz. In: Karadağ M (ed). *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. Birinci baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2010:1135-41.*
7. Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis* 2006;3:149-59.
8. Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev* 2011;20:98.

9. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:524-31.
10. Kavuru MS, Malur A, Marshall I, Barna BP, Mezziane M, Huizar I, et al. An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2011;38:1361-7.
11. Luisetti M, Rodi C, Perotti C, Campo I, Mariani F, Pozzi E, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J* 2009;33:1220-2.
12. Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, Hattenhorst U, Noguee L, Murray R, et al. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common beta chain expression. *J Clin Invest* 1997;100:2211.
13. Bonella F, Bauer PC, Griesse M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single center cohort of 70 patients. *Respir Med* 2011;105:1908.
14. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. *Respirology* 2013;18:82.
15. Persson A. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Fishman AP (ed). *Pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill Book Company, 1998:1225-30.
16. UpToDate. Available from: <http://www.uptodate.com>. Erişim tarihi: 01 Ocak 2017.
17. Asamoto H, Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Primary pulmonary alveolar proteinosis. Clinical observation of 68 patients in Japan. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33:835-45.
18. Huaranga AJ, Francis WH. Pulmonary alveolar proteinosis: a case report and world literature review. *Respirol Case Rep* 2016;4:201.
19. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest* 1997;111:1457.