

PULMONER ALVEOLAR PROTEİNOZ

Hülya BAYIZ

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Pulmoner Alveolar Proteinoz (PAP) alveollerde ve distal hava yollarında lipoproteinöz madde birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Biriken materyalin orijini net değildir. Sürfaktan benzeri bir materyaldir. Sürfaktan %90 fosfolipid (fosfolitidil kolin, fosfatidil protein) ve surfaktan spesifik apoprotein (SPA, B,C,D) den oluşur⁽¹⁾.

İlk kez 1958'de Rosen, Castleman ve Liebow tarafından tanımlanmıştır⁽²⁾. Üç form olarak görülür; konjenital, sekonder ve akkiz formdan oluşur. İdyopatik veya akkiz form olguların %90'nını oluşturur. İnsidansı yaklaşık 0.37/100.000 olarak hesaplanmıştır. Hastalığın görülme yaşı 20 ile 50 ortalama 40 yaşdır ve erkek/kadın oranı 2-4/1'dir. Olguların 3/4'ünde sigara öyküsü vardır⁽¹⁾.

ETYOPATOGENEZ

İnsan ve farelerde yapılan çalışmalardaki bulgular; alveolar makrofajların surfaktan proteinlerini işleminde oluşan akkiz veya konjenital bir defektin hastalık patogenezi-nde yer aldığını düşündürmektedir⁽¹⁾. Alveolar makrofajlar surfaktan homeostazisi sağlar, surfaktan protein ve fosfolipid klerensini ve katabolizmasını düzenlerler. Pulmoner alveoler proteinozda fosfolipid, surfaktan klerensi azalırken proteinlerin sentezi normaldir⁽³⁾.

1994 yılında GM-CSF geni devre dışı bırakılmış farede histolojik olarak PAP'a benzer bir akciğer hastalığının gelişmesi, hastalık patogenizinde önemli bir keşife neden olmuştur^(4,5). GM-CSF 23kDA ağırlığında bir büyüme faktörüdür. Nötrofil ve monosit, makrofaj hematopoetik serilerinin çoğalma ve diferansiasyonunu düzenler. Doz bağımlı olarak periferik kanda nötrofili, monositoz ve eozinofiliye yol açar⁽⁶⁾. Bu aktivitelerini GM-CSF spesifik yüksek afiniteli reseptörlerle yapar. Bu reseptörler α ve β c olmak üzere iki subnitten oluşur. β c: common unit olarak da adlandırılır; çünkü aynı zamanda IL3 ve IL5 reseptörünün de bir parçasıdır. Hücre yüzey reseptörleri hematopoetik hücrelerde ve alveolar makrofajlarda bulunur⁽⁷⁾. GM-CSF geni devre dışı bırakılmış farede hematopoez korunurken

erken bir evrede yaklaşık dört haftada PAP benzeri hastalık meydana gelmiştir⁽⁵⁾. Yine benzer olarak β c zincir genindeki homozigot bir delesyon da benzer bir duruma neden olmuştur⁽⁸⁾ GM-CSF geni devre dışı olan fareye dışarıda GM-CSF verilmesiyle akciğerdeki lezyonlar silinmiştir⁽⁹⁾. Kemik iliği transplantasyonu ve GM-CSF'in hemotopoetik olarak yerine konulması da PAP lezyonlarının silinmesine neden olmuştur.

Primer PAP'lı olgularda fare modellerinden farklı olarak GM-CSF genlerinin normal olarak eksprese olduğu, BAL örneklerinde GM-CSF düzeyinin normal hatta yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak sekresyon defektinin olduğu gösterilmiştir. Bu defekt IL10 ile ilişkili olabilir. Bazı çalışmalarda IL10 GM-CSF sekresyonunu azaltmaktadır⁽¹⁰⁾.

GM-CSF reseptör veya sinyal yolunda oluşan anomalinin de hastalığa neden olduğu düşünülmektedir. Peroxysome proliferatör aktive reseptörler hem alveoler makrofaj hem de nötrofiller tarafından eksprese edilir. GM-CSF ile regule edilirler. Erişkin PAP'lı bazı olgularda ekspresyonu azalmıştır⁽¹¹⁾.

Kitamura'nın 11 idyopatik PAP'lı olguda serumda ve BAL'da GM-CSF'e karşı IgG tipinde nötrofizan antikorlar saptaması hastalık patogenezinin anlaşılmasında önemli bir aşamadır⁽¹²⁾.

Yine Cleveland kliniğinde yapılan bir çalışmada 40 idyopatik PAP'lı olguda anti GM-CSF antikorlar saptanmıştır. Bu olgular idyopatik PAP'da nötrofizan antikorların göreceli bir GM-CSF eksikliği yaratabileceğini düşündürmüştür. Yine transplante edilen akciğerde hastalık gelişmesi bu antikorlarla açıklanabilir.

Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GM-CSF nötrofizan antikorları hem BAL hem kanda saptanırken, BAL'daki antikor düzeyinin hastalığın ağırlığıyla korele olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

Sarprakash'da serum antikor titresinin hastalık aktivitesi ile korele olduğunu ve tedaviye cevabı değerlendirmek için de bir prediktör olduğunu göstermiştir⁽¹⁵⁾.

KONJENİTAL PAP

İlk kez 1981 yılında konjenital PAP; Sürfaktan protein β 'de geninde (121 ins 2) frame shift mutasyonuna bağlı gelişen PAP olguları tanımlanmıştır. Bu mutasyon sonucunda

stabil olmayan SP-B mRNA'sı meydana gelip, SP-B eksikliğine, sekonder olarak da SP-C'de bozukluklara yol açıyor. Bugün 22 farklı mutasyon tanımlanmıştır.

GM-CSF reseptörünün β c zincirindeki mutasyon da çocuklarda PAP benzeri hastalık meydana getirmektedir. ATP bağlayan ABCA genindeki mutasyonlarda sürfaktan metabolizmasında bozukluklara neden olmaktadır⁽¹⁶⁾.

SEKONDER

Silikoz, immün yetmezlik hastalıkları, hematolojik maligniteler gibi pek çok durumda sekonder PAP gelişebilmektedir. Akut silikoproteinoz PAP benzer histolojik özellikler taşımaktadır. Çevresel veya endüstriyel materyellere maruziyet de örneğin alüminyum tozu, fibrözyalıtım materyalleri, çimento tozu, titanyum dioksit ve nitrojen diyodimit PAP gelişimine neden olur.

Birçok hemotopoetik bozukluk alveoler makrofajlarda kantitatif veya fonksiyon azlığına yol açar. Özellikle myolejenik lösemilerde PAP olguları bildirilmiştir. Bu olgularda hematopoetik fonksiyon düzelince pulmoner olay da geriler.

Timik alinfoplazi, IgA eksikliği veya solid organ transplantasyonu sonrası veya akkiz immün yetmezlik sendromunda PAP görülür. Imatinib mesylate tedavisi de PAP'a yol açabilir. Mikobakteri, nokardia, sitomegalovirus, Pneumocystis carinii enfeksiyonları ve anaerob enfeksiyonlara PAP eşlik edebilir^(16,17).

KLİNİK

Değişken ve non spesifiktir. Hastalığın başlaması ve bulguların yerleşmesi aylar bazen yıllar alabilir. Radyolojik yaygınlığa göre semptomlar daha hafiftir (Klinik-radyolojik uyumsuzluk). Olguların üçte birinde semptomlar minimaldir. %50'sinde semptom süresi 7 aydan kısadır. %25'inde semptom süresi iki yıl veya daha uzundur. Bazı olgularda pnömoni benzeri semptomlar akut olarak başlayabilir. En sık progresif dispne ve öksürük semptomu vardır. Öksürük sıklıkla kuru vasıflıdır. Daha az sıklıkla halsizlik, kilo kaybı, artralji ve hafif ateş görülür. Hemoptizi ve göğüs ağrısı olguların %20'sinden azında vardır^(1,17). Sekonder pulmoner enfeksiyonlar da sık görülür. Etken; aspergillus, nokardia, mikobakteri, kriptomkok, histoplazma gibi sıklıkla atipik mikroorganizmalar olabilir^(17,18).

Fizik muayenede; raller, çomak parmak ve/veya siyanoz olabilir.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Akciğer grafisi en kullanışlı tarama testidir. Bilateral simetrik alveolar tipte infiltratlar görülür. Perihiler opasiteler periferde uzanabilir ve üst loblarda hafifçe daha belirgindir. Hava bronkogramı nadirdir. Kostofrenik açının tutulmaması tipiktir. Bazen mikst alveolar interstisyel veya nodüler patern görülebilir. Hastalığın şiddetli olmadığı olgularda konsolidasyondan çok buzlu cam görünümü vardır (Resim 1).



Resim 1: Sağda orta alt zonda, solda alt zonda buzlu cam görünümü (Dr. Arzu Ertürk'den alınmıştır)

Bilgisayarlı tomografide dağınık veya geografik dağılım gösteren konsolidasyon genellikle santral ve perihilerdir. Hava bronkogramı yaygın konsolidasyona rağmen izlenmez. Tutulan bölgedeki görünüm buzlu camdan konsolidasyona kadar değişir. Konsolidasyon dışında tutulum bölgelerindeki interlobuler septal kalınlaşmalar kaldırım taşı görünümüne (crazy-paving) neden olur (Resim 2). Hastalık için karakteristik bir bulgu olarak tanımlansa da alveolar ödem, hemaraji, lipoid pnömoni, akut respiratuvar distress gibi pek çok interstisyel akciğer hastalığında görülebilir⁽¹⁹⁾.



Resim 2: Crazy paving görünümü (Dr. Arzu Ertürk'den alınmıştır)

Fonksiyonel Değerlendirme

Restriktif solunum defekti izlenir, CO difüzyonu azalmıştır, bu azalma vital kapasitedeki azalma ile paralel değildir. Arteriyel kan gazı analizinde hafif-orta hipoksemi, alveoloarteriyel oksijen gradientinde artış vardır, şant fraksiyonu yükselmiştir.

Laboratuvar Analizi

BAL klinik şüpheli olgularda tanı konulmasına yardımcıdır. Süt görünümündedir, PAS pozitif, diastaz rezistan, hücreden yoksun, eozinofilik lipoproteinöz materyaldir. Papanicalau ile boyamada; turuncu merkezli yeşil halkalı şeklinde boyanmış globuller görünür, bu globullerin sayısı 18'den fazla olduğunda tanısıl önemi vardır⁽¹⁾. Serum ve BAL LDH'sı yüksektir. Ancak patognomonik bir bulgu değildir. KL-6 (tip 2 pnömositlerden salınan protein) serum ve BAL'da artmıştır⁽¹⁾.

Surfaktan protein A-B-D serum ve BAL da artmıştır⁽²⁰⁾.

Açık akciğer biyopsisi ile doku tanısı altın standarttır. Hastalığın mozaik özelliğinden dolayı transbronşiyal biyopsi tanısıl olmayabilir.

Işık mikroskopisindeki tipik görünüm; PAS + materyalle dolu alveol ve terminal bronşiyollerdir. Alveolar ve interstisyel yapı korunmuştur. Geç dönemde fibrozis alanları gelişebilir⁽¹⁹⁾.

Serum ve BAL'da anti GM-CSF antikorları PAP tanısında kullanılmaktadır. Kantitatif olarak ölçümü hem tanısıl hemde tedavi izlemi açısından önemlidir⁽¹¹⁻²¹⁾.

TEDAVİ

1. Konjenital formda; destek tedavi veya akciğer transplantasyonudur.
2. Sekonder PAP'da; altta yatan nedenin tedavisi veya neden olan etken ortadan kaldırılması gerekir.
3. İdyopatik PAP da tedavi;
 - Total akciğer lavajı (TAL)
 - GM-CSF verilmesi
 - Plazmaferez şeklindedir.

Halen kullanılsa da kortikosteroidler, potasyum iyodür, N-asetil sistein, aerosolize tripsin, streptokinaz ve streptodornaz gibi tedavilerin etkinliği yoktur.

Total Akciğer Lavajı

Total akciğer lavajı, fiziksel olarak alveolar lipoproteinöz materyalin ortadan kaldırılmasıdır. İlk kez 1964 yılında

Raminez tarafından, heparinli veya asetil sisteinli 3lt SF ile lokal anestezi altında segmental yıkama şeklinde, bu günkü uygulamadan farklı bir şekilde gerçekleştirilmiştir⁽²²⁾. Günümüzde işlem genel anestezi altında ve yüksek volümlerde (20-50 litre) sıvı ile bir akciğerin irrigasyonu diğerinin havalandırılması şeklinde yapılır. Diğer akciğerin lavajı günler sonra gerçekleştirilir. Bilateral uygulanabilir, bilateral uygulamanında tek taraflı kadar güvenilir olduğu bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Bilümen endotrakeal tüp yerleştirilir, tüpün doğru yerleştirilmesi çok önemlidir, sıvı kaçığına neden olmamalıdır. Yerleştirdikten sonra FOB ile kontrol edilir. Hasta lavaj yapılacak taraf altta olacak şekilde lateral dekübitis pozisyona getirilir ve masa ters trandelenburg pozisyonundan tranderlenburg pozisyonuna gelene kadar kademeli hareket ettirilir. Vücut sıcaklığındaki SF ile 1 lt'lik porsiyonlar halinde lavaj yapılır. Sütümsü sıvının drenajı yerçekimi ile gerçekleştirilir, toraksın perküsyonu ile drenaja yardımcı olunur ve sıvı berraklaşana kadar işleme devam edilir⁽¹⁷⁾.

Tedavinin sonuçları değişkendir. Olguların %50'si bir tedavi sonrasında remisyona girer. Remisyona giren bu olguların %15 ile 30'unda 1-5 yıl içerisinde relaps gelişir. Remisyona girmeyen %50 olgunun her 6-12 ayda veya daha uzun sürelerde lavaj gereksinimi olur. Tedavi başarısının uzun dönemde %79'lara çıktığı belirtilmiştir. %10 olgu da lavaja rağmen ilerler.

Komplikasyon oranı %5'den azdır. Komplikasyonları; hidropnömotoraks pnömotoraks, pnömomediastinum, karşı akciğere sıvı kaçıışı, aspirasyon pnömonisi, hipoksemi, solunum yetmezliğinin kötüleşmesi, pulmoner ödem, laringospazm, bronkospazm, atelektazi, disritmidir. TAL'a yanıt vermeyen olgularda pulmoner fibroz ve/veya kor pulmonale gelişir.

TAL için standart endikasyonlar yoktur:

- Günlük aktiviteyi azaltan dispne,
- PaO₂ <60mmHg,
- Şant fonksiyonunu > %10-12 üzerinde ise TAL uygulanır.

GM-CSF tedavisi

GMS-CSF ile ilk başarılı tedavi olgu sunumu 1996 yılında Seymen tarafından bildirilmiştir⁽²³⁾. PAP'lı olguların tedavisinde çalışma bazında kullanılmaktadır.

Doz; (3-8 µg/kg/gün) genellikle 5 µg/kg/gün, subkutan, günde 1 kez 6-12 hafta süre ile verilir. Cevap alınmaz ise doz 20 µg/kg/güne yükseltilir. Optimal doz ve süre belli değildir. Tedavi cevabı yaklaşık 6-8 haftada başlar semptomatik iyileşmeye genellikle radyolojik iyileşme

de eşlik eder. Cevap oranı %43 ile %75 arasında bildirilmektedir, remisyon süresi belli değildir, relapslar gözlenir^(1, 17). Aerosolize olarak verilmiş GM-CSF ile başarılı tedavi edilmiş olgu sunumları da mevcuttur^(24,25).

Genellikle iyi tolere edilir. Enjeksiyon yerinde eritem ve endurasyon %36 olguda görülür. Tedavi kesilince ateş, titreme, bulantı ve bir olguda kısa nötropeni bildirmiştir. İlk dozda hipoksi hipotansiyon görülüp tekrarlayan uygulamalarda olmayabilir. Geç toksisite bildirilmemiştir⁽⁷⁾.

Akciğer Transplantasyonu

Konjenital formlarda tek veya çift taraflı uygulanır. TAL başarısız olduğunda veya diğer fibrozan durumlar eşlik ettiğinde, hastalığın veya tedavinin reküren komplikasyonları geliştiğinde, idyopatik PAP'da da uygulanır. Ancak allograft akciğerde de lokal alveolar makrofajların defekti ve immunsupresif tedavinin sonucunda hastalığın rekürensi gözlenmiştir⁽¹⁾.

PROGNOZ

Hastalığın tam seyri bilinmemektedir. Olguların yaklaşık üçte birinde, spontan remisyon olabilir veya uzun süreli sessiz kalabilir. Üçte biri semptomların giderilmesi için TAL'na gereksinim duyar, üçte biri de tekrarlayan TAL yapılmasına rağmen progresyonla sonuçlanır. 5 yıllık sağ kalım %80'nin üzerindedir. Ölümler infeksiyon veya solunum yetmezliği ile olur⁽¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Iochimescu DC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chronic Respiratory Disease* 2006; 3: 149- 59.
2. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Eng J Med* 1958; 258: 1123- 42.
3. Yoshido M, Whittsett JA; Interactions between pulmonary surfactant and alveolar macrophages in the pathogenesis of lung disease. *Cell Mol Biol* 2004; 50: 639- 48.
4. Dranoff G; Crawford AD, Sadelain M, et al. Involvement of granulocyte-macrophage Colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994; 264: 713- 16.
5. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5592- 96.
6. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (1). *N Engl J Med* 1992; 327: 28- 35.
7. Hayashido K, Kitamuro T, Gorman DM, Arai K, Yokota T, Miyojima A. Molecular cloning of a second subunit of the receptor for human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF); reconstitution of a high affinity GM-CSF receptor. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1990; 87: 9655- 59.
8. Nishinokamura R, Nakayama N, Hinaboyashi Y, et al. Mice deficient for IL3/GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Pysiol* 2000; 278: L1164- 71.
9. Nishinokamura R, Wiler R, Dirksen U, et al. The pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte macrophage colony-stimulating factor/interleukins 3/5 beta-c receptor-deficient mice is reversed by bone marrow transplantation. *J Exp Med* 1996; 183: 2657- 62.
10. Thomassen MJ, Roychoudhuri B, Bonfield TL, Molur A, Abraham S, Borna BP, Kavuru MS. Elevated IL10 inhibits GM-CSF synthesis in pulmonary alveolar proteinosis. *Autoimmunity* 2003; 36(5): 285-90.
11. Denning GM, Stoll LL. Peroxisom proliferator-activated receptors; potential therapeutic targets in lung disease? *Pediatric Pulmonology* 2006; 41(1); 23- 34.
12. Kitamuro T, Tonoko 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.
13. Bonfield TL, Russel D, Burgess S, Malur A, Kavuru MS, Thomassen MJ. Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulation factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 481- 6.
14. FC Lin; GD Chang, MS Chern, VC Chan, SC Chan. Clinical significance of anti GM-CSF antibodies in idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* 2006; 61: 528- 34.
15. SB Venkotesiah, TA Yan, TL Bonfield, ML Thomassen, M Meziene, C Czish, MS Kavuru. An open label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis *Chest* 2006; 130: 227- 37.
16. Jacques de Blic. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *Pediatric Respiratory Reviews* 2004: 316- 22.
17. Kathleen J Monarde. Whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *J Per Anesth N* 2005; 20: 114- 26.
18. Seymour JF. Extrapulmonary aspects of pulmonary alveolar proteinosis as predicted by granulocyte-macrophage colony stimulating factor deficient mice. *Respirology*, 2006; 11 Suppl: S16- 22.
19. Chung MJ, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Han J, Kwan OJ. Metabolic lung disease; imaging and histopathologic findings. *European Journal of Radiology* 2005; 54: 233- 45.
20. Bransh F, Birzele J, Ochs M, et al. Surfactant proteins in pulmonary alveolar proteinosis in adults. *Eur Respir J* 2004; 24: 426- 25.
21. Tazowa R, Hamano E, Arai T, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis.

- Am J Respir Crit Care Med 2005 Vol 171; 1743- 9
22. Ramirez J, Kieffer RF, Ball WC. Bronchopulmonary lavage in man. *Ann Intern Med* 1965; 63: 819- 28
 23. Seymaur JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneill JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 524- 31.
 24. Arai T, Hamono E, Inoue Y, Ryushi T, et al. Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF. *Respir Med* 2004; 98(12): 1227- 30.
 25. Price A, Manson D, Cutz E, Dell S. Pulmonary alveolar proteinosis associated with anti GM-CSF antibodies in a child successful treatment with inhaled GM-CSF. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(4): 367- 70.