

# Trakeobronkopatia Osteokondroplastikada Topikal Mitomisin-C Uygulaması: Bir olgu

## *Topical Mitomycin-C Use in Tracheobronchopathia Osteochondroplastica: A case report*

Ahmet Levent Karasulu, Levent Dalar, Sedat Altın, Gülşah Günlüoğlu, Sinem Nedime Sökücü, Ekrem Cengiz Seyhan, Güngör Çamsarı

*Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

### ÖZET

Trakeobronkopatia osteokondroplastika (TBO) trakea ve bronşların submukozal yerleşimli kıkırdak ve kemik dokusu içeren nodüllerle karakterize, ender görülen bir dejeneratif hastalıktır. Tedavisinde temel seçenek endobronşiyal tedavi yaklaşımıdır. Lokal mitomisin-C uygulaması ile palyasyon sağlanan bir olgumuzu sunarak hastalığın farklı bir tedavi seçeneği açısından tartışılması amaçlandı.

**Anahtar sözcükler:** trakeobronkopati osteokondroplastika, mitomisin-C

### ABSTRACT

Tracheobronchopathia osteochondroplastica (TBO) is a rarely seen degenerative disease of the trachea and bronchi which is characterized by nodularity including osseous and collagen structures. Its main therapeutic option is bronchoscopic endobronchial therapy. We are presenting this case to discuss a different treatment approach of providing palliation by local mytomycin-C application.

**Keywords:** trakeobronkopati osteokondroplastika, mitomysin-C

## GİRİŞ

Trakeobronkopatia osteokondroplastika (TBO) oldukça nadir görülen bir klinik durumdur. Şimdiye dek bildirilen olgu sayısı yaklaşık 400 dolayındadır. Akciğer kanserinin sık olduğu ülkemizde yoğun şekilde bronkoskopi uygulanıyor olmasına karşın bildirilen olgu sayısı yalnızca 4'tür.<sup>1,2</sup> Etiyolojisi bilinmeyen bu durumun bilinen ve kanıtlanmış bir tedavi yaklaşımı yoktur. Lezyonlar ileri düzeyde olup obstrüksiyona neden olmadıkça semptomsuzdur ve tedavimsiz takip edilir. TBO'lu bir olguya, benign hava yolu obstrüksiyonlarında denenen bir tedavi seçeneği olan lokal mitomisin-C (MMC) uygulaması ile hava yolu açıklığı sağladık. Bu olgu bildirilen ilk lokal MMC uygulanan TBO olgusu olduğundan tartışılmak istendi.

## OLGU

Olgu 48 yaşında bir ev hanımı. On beş yıldır devam eden ve şiddeti gittikçe artan nefes darlığı ve öksürük yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Öyküsünde 4 yıldır tedavi gördüğü hipertansiyon dışında özellik yoktu. Fizik muayenesinde üst akciğer alanlarında seyrek ronküsler işitildi. Tam kan sayımı, rutin biyokimya tetkikleri ve eritrosit sedimentasyon hızı normal sınırlar içindeydi. Arteriyel kan gazı incelemelerinde hipoksi ve hiperkarbi saptanmadı. Solunum fonksiyon testinde orta şiddette hava yolu obstrüksiyonu vardı. Posteroanterior akciğer grafisinde trakea hava sütununda daralma mevcuttu (**Resim 1**). Toraks bilgisayarlı tomografisinde yaygın kalsifiye oluşumların trakea, sağ ana bronş ve intermedier bronşu belirgin derecede daralttığı görüldü.

**Alındığı tarih:** 16 Ekim 2009; **Revizyon sonrası alınma:** 04 Mart 2010; **Kabul tarihi:** 09 Haziran 2010

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Uzm. Dr. Levent Dalar, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi Uyku Laboratuvarı Zeytinburnu 34000 İstanbul, Tel: 0 (212) 664 17 00; *E-posta:* leventdalar@gmail.com

© 2011 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2011;13(1): 54-56

Solunum Dergisi'ne [www.solunum.org.tr](http://www.solunum.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.

Polipoid lezyonlar nedeniyle fiberoptik bronkoskop güçlüklerle ilerletilebildi ve yeterli biyopsi alınmadý. Genel anestezi altında intravenöz diprivan kullanýlarak rijit bronkoskopi uygulandı. Trakea boyunca ve sađ ile sol ana bronş giriş bölgelerinde lümen içine uzanan sert nodüler lezyonlar nedeniyle önemli oranda daralma belirlendi (**Resim 2**). Radyolojik ve bronkoskopik görünümün TBO için tipik olmasına rağmen tanıyı kesinleştirme amacıyla lezyonlardan biyopsiler alındý. Rijit forseps aracılığıyla 0.2 mg/ml MMC solüsyonuna bandýrılmış gazlı bezlerle 5 dakika atuşman yapılarak lokal mitomisin-C uygulandı. Biyopsi patolojisi sonucu TBO ile uyumlu raporlandı (**Resim 3**). Bir ay sonra yapılan rijit bronkoskopide trakeal lümen açıklılığının öncekine göre %25 arttığı gözlemlendi (**Resim 4**). Lokal MMC

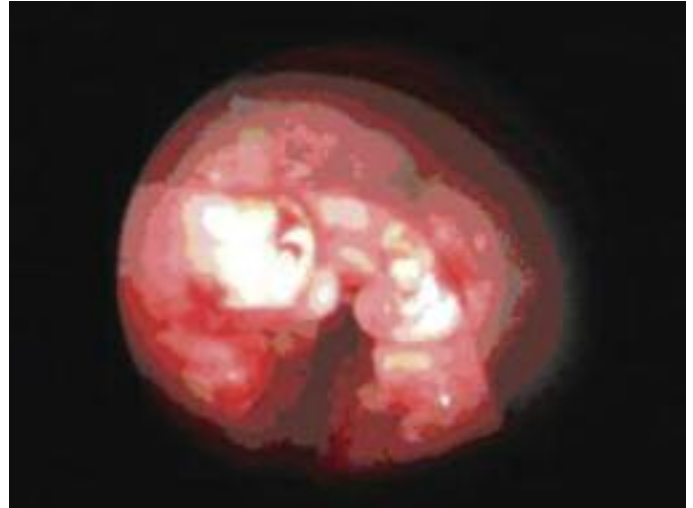
uygulamasý tekrarlandı ve sađ ana bronş giriřine lazer foto-koagülasyon yapılarak hasta takibe alındý.

## TARTIřMA

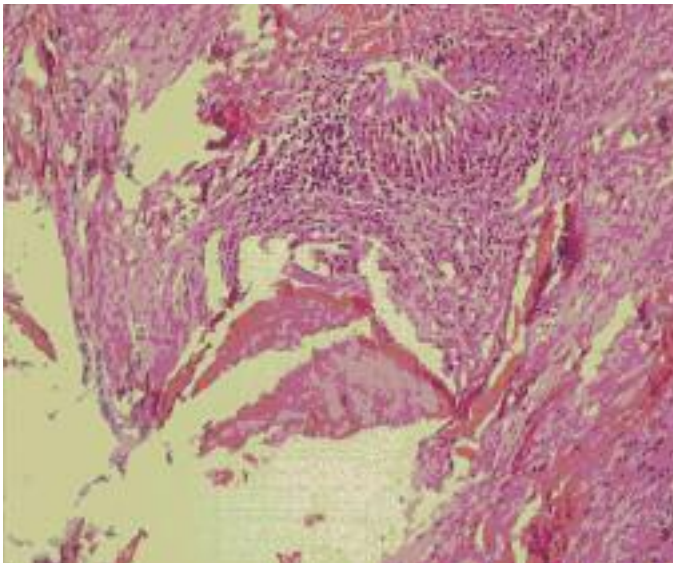
İlk TBO olgusu makroskopik olarak 1855 yılında Rokitansky tarafından tanımlanmıştır. Bronkoskopik görünümü boncuk dizisi uzantılar, sarkıt mağarası, kaya bahçesi ya da kaldırım taşı gibi polipoid nodüler görünümle karakterizedir. TBO olguları için tipik olan posterior membranöz duvarın korunmuş olmasıdır. Hastalığın etyopatogenezi bilinmemektedir. Genellikle 50 yaşın üzerindeki erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir.



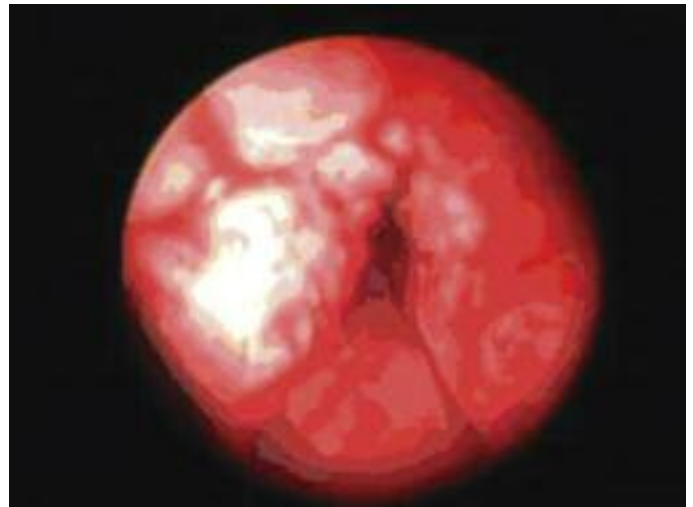
**Resim 1.** Posteroanterior akciğer grafisi.



**Resim 3.** Biyopsi materyalinin mikroskopik görünümü.



**Resim 2.** Tedavi öncesi bronkoskopik görünüm.



**Resim 4.** Tedavi sonrası bronkoskopik görünüm.

Lezyonlar en sık trakeanın distal 2/3'lük bölümünü tutar ve ana bronş girişlerine uzanır. Larenks sıklıkla tutulmaz.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda da lezyonlar vokal kordları geçtikten hemen sonra başlayıp ana bronş girişlerine dek yoğun olarak uzanıyordu. Bronşlar kısmen korunmuştu.

Olgular sıklıkla yakınmasıdır ve yakınmalar lezyonlara sekonder oluşan klinik durumlarla ilişkilidir. En sık yakınma nefes darlığıdır ve obstrüksiyonun derecesine bağlıdır. Bizim olgumuzda da temel yakınma progresif dispne ve öksürüktü. Seyrek olarak öksürük, balgam, hemoptizi, ağız kuruluğu gibi semptomlar eşlik edebilir. Hemoptizi, olguların ¼'ünde görülür ve nodüllerin ülserasyonuna ya da enfeksiyona bağlı olabilir. Fizik muayene sıklıkla normaldir. Tanı bronkoskopi ile kolayca konabilir. Tipik görünümü ile ayırt edilir ancak nodüllerin sert yapıda olması nedeniyle biyopsi almak zor olabilir. Histopatolojik olarak hücreden yoksun kalsifiye protein matriks, kartilaj kemik ve kan elemanlarını içeren bronşiyal lümeneye taşan submukozal nodüller izlenir. Bu duruma sıklıkla mukozal kolumnar epitelin skuamöz metaplazisi eşlik eder. Mikroskopik ekondrozis görülebilir. Tanı bronkoskopik görünümün tipik olması, yavaş progresyon gösteren seyir ve histopatolojik olarak submukozal anormal mineralizasyon gösteren kartilaj birikiminin saptanmasıyla konur. Bizim olgumuzda tanı bronkoskopik biyopsi ile doğrulanmıştır.

TBO'nun prognozu iyidir ve nodüllerin oluşturduğu hava yolu stenozuna bağlıdır. Tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon, biyopsi forsepsi ile hava yolu açıklığı sağlanması, lazer fotokoagülasyon uygulamaları ve ender durumlarda endotrakeal stent uygulamalarını içerir.

MMC, *Streptomyces caespitosus* bakterisi tarafından üretilen ve 1956 yılında keşfedilen bir antibiyotik sınıfı ilaçtır.<sup>4</sup> Alkileyici bir ajana metabolize olarak işlev görür ve meme, akciğer, pankreas gibi birçok solid tümörün tedavisinde kullanılmıştır. MMC seçici olarak belirli hücreleri etkiler ve etkili olabilmesi için hücre içinde alkileyici ajana modifiye olmak zorundadır. Bunun için spesifik enzimlerin ve lokal pH düzeyini etkileyen hücre içi aktif metabolitlerin bulunması gerekir.<sup>5</sup>

MMC hava yolu hastalıklarında ilk kez Robert Ward tarafından 1998'de trakeal rekonstrüksiyon sonrası sikatris oluşumunu engellemek için lokal olarak kullanılmıştır. Ward'ın MMC uyguladığı 5 olguda başarılı sonuç elde edilmiştir. Hava yolunda lokal MMC kullanımı ile ilgili tek randomize insan çalışması Hartnick ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada larengotrakeal rekonstrüksiyon sonrası stent çıkarılmasının ardından tek doz MMC uygulamasıyla postoperatif granülasyon dokusu oluşumu incelenmiştir.<sup>6</sup> MMC dozu 0.2 mg/mL ya da 0.4 mg/mL olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar, MMC'nin hava yolu çapı üzerindeki nihai etkisini ya da sikatris formasyonunu net olarak değerlendirmemişler ve MMC ile lokal salin uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmediğini belirtmişlerdir. Diğer yandan çok sayıda hayvan

çalışmasında MMC'nin hava yoluna lokal uygulandığında iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir.

Göğüs hastalıklarında benign nedenlerle oluşan hava yolu obstrüksiyonlarının yönetiminde lokal MMC kullanımı konusunda sınırlı sayıda olgu sunumu dışında veri yoktur. Erard ve arkadaşları bilateral akciğer transplantasyonu sonrası tekrarlayan bronşiyal stenoz olgusunda lokal MMC'yi başarıyla uygulamışlardır. Söz konusu olguda MMC 2 mg/mL'lik solüsyona bandırılmış gazlı bez ile 2 dakika uygulanmıştır. Prosedür sonrası belirgin bir FEV<sub>1</sub> artışı gözlemlenmiştir.<sup>7</sup> Penafiel ve arkadaşları ise, endobronşiyal tüberküloz nedeniyle stent uygulanan yaşlı bir kadın olguda stent sonrası gelişen granülom dokusunu lokal MMC ile tedavi etmişlerdir. Bu çalışmada MMC dozu 0.5 mg/mL olarak seçilmiş ancak uygulama süresi değişmemiştir.<sup>8</sup>

Bizim olgumuzda lezyonların tüm trakea boyunca yoğun olarak yerleşmiş olması genel bir lazer fotokoagülasyon tedavisini mümkün olmaktan çıkarıyordu. Bu nedenle sadece sağ ana bronş girişindeki nodüllere lazer fotokoagülasyon uygulanarak ana bronş açıklıklarının korunması sağlandı. Daha sonra %2'lik MMC solüsyonu ile yaklaşık 5 dakika süreyle tüm etkilenmiş trakeal yüzeye çepeçevre atışman yapıldı. Bu deneysel tedavi yaklaşımının temel alt yapısı; MMC'nin antifibrotik etkisinden yararlanarak hastalığın progresyonunu yavaşlatmaktır. Lezyonların oldukça yaygın ve tüm trakea lümen açıklığını tehdit ediyor oluşu bu yaklaşımın denenmesi fikrini doğurdu. Ancak TBO etyopatogenezinin bilinmiyor oluşu bu yaklaşımın önünde temel bir kısıtlayıcıdır. Sonuç olarak TBO tedavisinde girişimsel yöntemlere ek olarak lokal MMC uygulaması, kısıtlılıkların ve olası yan etkilerin unutulmaması koşuluyla bir tedavi yaklaşımı olarak akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Baran A, Güngör S, Ünver E, Yılmaz A. Trakeobronkopatia osteokondroplastica: Bir olgu nedeniyle. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004; 52: 183-185.
- 2- Çelik G, Kumbasar ÖÖ, Ülger F ve ark. Trakeobronkopati osteokondroplastika. Toraks Dergisi 2002; 3: 200-203.
- 3- Lundgren L, Stjenberg NL. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. A clinical bronchoscopic and spirometric study. Chest 1981; 80: 706-709.
- 4- Senders CW. Use of mitomycin C in the pediatric airway. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 12: 473-475.
- 5- Erard AC, Monnier P, Spiliopoulos A, Nicod L. Mitomycin C for control of recurrent bronchial stenosis. Chest 2001; 120: 2103-2105.
- 6- Hartnick CJ, Hartley BE, Liu J, et al. Topical mitomycin application after laryngotracheal reconstruction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 1260-1264.
- 7- Iniguez-Cuadra R, San Martin Prieto J, Zuniga Erranz S, et al. Effect of mitomycin in the surgical treatment of tracheal stenosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg; 2008; 134: 709-714.
- 8- Penafiel A, Lee P, Hsu A, Eng P. Topical mitomycin-c for obstructing endobronchial granuloma. Ann Thorac Surg 2006; 82: 22-23.