

Tedavi Edici Bronkoalveolar Lavaj Uygulaması Yapılan Pulmoner Alveolar Proteinozis Olgusu

Therapeutic Application of Bronchoalveolar Lavage in a Case of Pulmonary Alveolar Proteinosis

Hamza Ogun¹, İpek Özmen², Elif Yıldırım², Korkmaz Oruç², Sinem Ağca Altunbey², Aslıhan Ak², Haluk Celalettin Çalışır³

Özet

Kırk altı yaşında erkek hasta, üç aydır devam eden öksürük ve nefes darlığı şikâyetleri ile başvurdu. Son 8 yılda iki kez akciğer tüberkülozu nedeniyle tedavisi almıştı. Akciğer grafisinde bilateral yaygın, birleşme eğiliminde olan asiner gölgeler izleniyordu. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde yaygın buzlu cam alanları ve kaldırım taşı görünümü izlenmesi nedeni ile tanısız amaçlı bronkoskopi ve BAL yapıldı, opak-beyaz görünümlü lavaj sıvısı izlendi. BAL sıvısının görünümü ve radyolojik bulguların ışığında hasta pulmoner alveolar proteinozis olarak değerlendirildi. Hipoksisi olan hastaya tedavi amaçlı olarak BAL işlemi yapıldı. Aynı gün içinde çekilen akciğer grafisinde radyolojik bulgularda anlamlı düzelme ve hastanın mevcut hipoksisinde iyileşme izlendi. Bir hafta sonra diğer akciğeri için tedavi edici BAL işlemi tekrarlandı. Hasta takibe alındı.

Anahtar Sözcükler: Pulmoner alveolar proteinozis, bronkoalveolar lavaj, tedavi.

Abstract

A 46-year-old male patient was admitted with complaints of cough and dyspnea for three months. The patient received twice anti-tuberculosis therapy within the past eight years. Bilaterally diffuse acinar shadows were observed with a tendency of coalescence on chest X-ray. Diagnostic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage were performed for common areas and a crazy-paving pattern of a glass appearance on high-resolution chest computed tomography and white, opaque looking lavage fluid was detected. The bronchoalveolar lavage fluid and radiological findings suggested pulmonary alveolar proteinosis. The bronchoalveolar lavage was performed on the patient with hypoxia. A significant improvement in radiological findings of chest X-ray in the same day was observed with improved hypoxia. One week later, the therapeutic procedure was performed for the other lobe. The patient is still under follow-up.

Key words: Pulmonary alveolar proteinosis, bronchoalveolar lavage, therapy.

¹Van Asker Hastanesi, Van

²Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

³Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

¹Van Military Hospital, Van, Turkey

²Clinic of Chest Diseases, Süreyyapaşa Chest Disease and Thoracic Surgery Teaching and Research Hospital, İstanbul, Turkey

³Clinic of Chest Diseases, Acıbadem University, Atakent Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 27.06.2015 **Kabul tarihi (Accepted):** 11.09.2015

İletişim (Correspondence): Hamza Ogun, Van Asker Hastanesi, Van

e-mail: hamzaogun@gmail.com



Pulmoner alveoler proteinozis (PAP), akciğerin nadir görülen hastalıklarından biridir. Alveollerin karakteristik olarak Periodic Acid-Schiff (PAS) pozitif (+) boyanan, fosfolipoproteinoz materyal ile dolduğu ve etyolojisi bilinmeyen bir diffüz akciğer hastalığıdır (1,2). PAP ilk olarak 1958 yılında Rosen, Castleman ve Liebow tarafından tanımlanmıştır (3). Hastalığın patogenezinde, makrofaj fonksiyon bozukluğu ve sürfaktan üretimi ile temizlenmesi arasında gelişen dengesizliğin rol oynadığı düşünülmektedir (4,5). Hastalık; primer (idiyopatik), sekonder (etyolojik bir ajan veya klinik bir durum sonrası gelişen) ve konjenital olmak üzere üç forma ayrılır (6).

Bu yazıda; akciğer tüberkülozu hikâyesi olan ancak ilerleyen zamanda PAP tanısı konulan ve tedavi amaçlı total akciğer lavajını uygulanan hasta sunulmuştur.

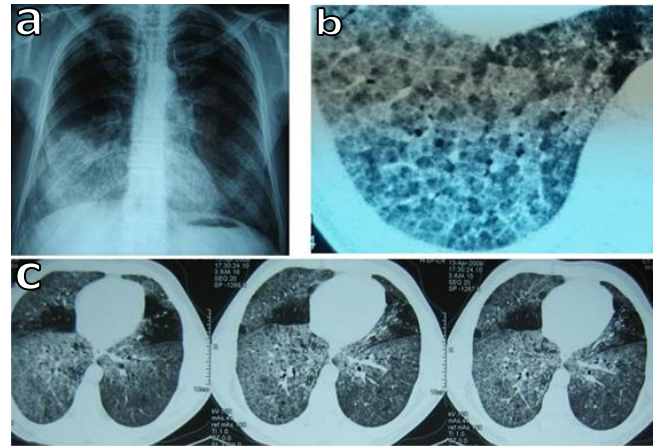
OLGU

Kırk altı yaşında erkek hasta, üç aydır devam eden öksürük ve nefes darlığı şikâyetleri ile başvurdu. Hasta, ilki 8 yıl önce ve ikincisi 5 yıl önce olmak üzere iki kez ARB (aside rezistans basil) pozitif akciğer tüberkülozu nedeniyle tedavisi almıştı. Hasta, ilk tedavisinde, ilk iki ay izoniya-zid (H) 300 mg/gün, rifampisin (R) 600 mg/gün, pirazi-namid (Z) 1200 mg/gün, etambutol (E) 1500 mg/gün tedavi almıştır. Daha sonraki dört ay izoniya-zid 300 mg/gün ve rifampisin 600 mg/gün olarak devam etmiştir; toplam tedavi süresi altı aydır. İkinci tedavisinde ise; ilk iki ay HRZE ve streptomisin 1 gr/gün, sonraki 1 ay HRZE ve sonraki 5 ay HRE tedavisi almıştır. Hasta daha önceden hiç PAS tedavisi almamıştır.

Hastanın fizik muayenesinde; bilateral akciğer sesleri doğal olup diğer organ muayenesinde patoloji saptanmadı. Akciğer grafisinde bilateral yaygın, birleşme eğiliminde olan asiner gölgeler izleniyordu. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) bilateral dağınık yerleşimli buzlu cam görünümü ve septal kalınlaşmalar mevcuttu (Şekil 1).

Arter kan gazında (AKG) oda havasında; pH: 7,43, pCO₂: 38 mmHg pO₂: 46 mmHg HCO₃: 23 mmol/L SaO₂: %86 olarak saptandı. Hastanın mevcut bulguları değerlendirildiğinde ve daha önce iki kez tüberküloz tedavi öyküsü olması nedeniyle nüks tüberküloz düşünüldü. Ardışık alınan 3 balgam örneğinde ARB görülmedi. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde yaygın buzlu cam alanları ve kaldırım taşı görünümü izlenmesi nedeniyle hastaya tanısız amaçlı bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj (BAL) yapıldı ve opak-beyaz görümlü lavaj sıvısı izlendi. Hastanın bronkoskopi işlemi sırasında desatüre seyretmesi nedeniyle transbronşial biyopsi yapılamadı.

BAL sıvısının görünümü ve radyolojik bulguların ışığında hasta PAP olarak değerlendirildi. Nefes darlığı ve hipoksi- si olan hastada tedavi amaçlı bronkoalveoler lavaj yapıldı. Genel anestezi altında çift lümenli entübasyon tüpü ile önce sağ akciğere toplam 11 litre ve bir hafta sonra sol akciğere 12 litre, vücut ısısındaki serum fizyolojik ile bronkoalveoler lavaj yapıldı (Şekil 2). Bronkoalveoler lavaj işlemi sırasında kirli beyaz, opak olan lavaj sıvısının lavaj işleminin devamında renginde açılma ve şeffaflaşma izlendi. İşlem sırasında hasta, hipotermi ve hipoksi açısından yakından izlendi. BAL işlemi sonrası aynı gün içinde çekilen akciğer grafisinde radyolojik bulgularda anlamlı düzelme ve hastanın mevcut hipoksisinde iyileşme izlendi. Lavaj sıvısının patolojisi PAP ile uyumlu ve PAS (+) olarak raporlandı.

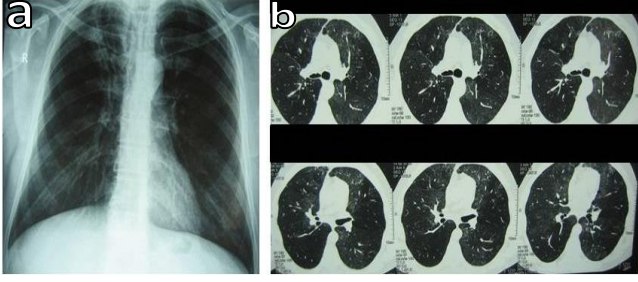


Şekil 1a, b ve c: Akciğer grafisi (a) ve yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde (b) bilateral buzlu cam alanları ve kaldırım taşı (c) görünümü.



Şekil 2: Bronkoalveoler lavaj işlemi sırasında hastadan alınan lavaj sıvılarının işlem sırasına göre görünümü. (1 numaralı şişe BAL işlemi sırasında ilk alınan lavaj sıvısı, 11 numaralı şişe son alınan lavaj sıvısıdır. 1 numaralı şişeden 11 numaralı şişeye doğru, alınan lavaj sıvısı bulanıklığında düzelme izlenmektedir.)

Bir hafta sonra diğer akciğeri için tedavi edici BAL işlemi tekrarlandı. Hastanın radyolojisinde düzelme ile birlikte nefes darlığı ve hipoksisinde düzelme izlendi. Oda havasında O₂ desteğine ihtiyacı kalmadı. Takibe alınan hastanın 3 ay sonra yapılan kontrollerinde radyolojik progresyon izlenmedi (Şekil 3).



Şekil 3a ve b: Hastanın 3 ay sonraki kontrol akciğer grafisi (a) ve yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (b).

TARTIŞMA

PAP, primer (idiyopatik), sekonder (etyolojik bir ajan veya klinik bir durum sonrası gelişen) ve konjenital olmak üzere üç forma ayrılır ve en sık gözlenen formu da primerdir (%90) (6,7). Hastamızda akciğer tüberkülozu hikâyesi olması nedeniyle tüberküloz nüksü düşünülmüş ancak radyolojik bulgularında diffüz parankimal infiltrasyon ve kaldırım taşı görünümü olması nedeniyle PAP araştırılmıştır. Primer PAP daha çok 30-50 yaş arası erkeklerde görülür (7,8). Hastamızda bu tanısını 46 yaşında almıştır.

PAP bir sürfaktan homeostasis bozukluğudur ve PAP fizyopatolojisinde önemli rolü olan "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor" (GM-CSF) alveoler makrofajlardaki sürfaktan katabolizmasını düzenleyen anahtar bir sitokindir (9,10). GM-CSF azlığı ya da fonksiyonel bozukluğu PAP'a neden olmaktadır. Deney farelerine GM-CSF uygulanmasıyla gelişen PAP, muhtemelen insanlardaki gibi alveoler makrofajlardaki bozuk sürfaktan klirensine bağlıdır (10).

PAP hastalarında en sık karşılaşılan temel yakınmalar progresif nefes darlığı ve/veya öksürüktür. Hastaların yaklaşık yarısı bu yakınmalar ile geç dönemde ve oldukça gecikmeyle hastaneye başvurular. Hastaların 1/4'ünde tanı öncesi yakınma süresi iki yıl ya da daha uzundur. Hastaların 1/3'ünde yakınmalar önemsenmeyecek kadar azdır. Bazı hastalar akut pnömoni benzeri tablo ile başvururken, çoğunluk radyolojik olarak düzelmeyen pnömoni ve subakut ya da kronik yakınmalar ile başvururlar. Göğüs ağrısı, halsizlik, kilo kaybı ve düşük derece ateş oldukça az sıklıkla karşılaşılan yakınmalardır. Öksürük, hastaların yaklaşık 3/4'ünde görülebilir ve sıklıkla akciğer enfeksiyonu eklenmedikçe balgam eşlik etmez. Hemoptizi ya da göğüs ağrısı 1/5 olgudan daha azında bulunabilir (7,10). Hastamızda başlıca yakınmalar öksürük ve nefes darlığıydı.

PAP'ta akciğer radyografisinde, bilateral; özellikle alt zonlarda alveoler dolun ve konsolidasyon alanları görülse de, ayırıcı tanı için YRBT çok daha önemli yer tutmaktadır. YRBT de PAP'ın karakteristik görünümü olan buzlu

cam zemininde retikülasyonlar (düzgün inter ve intralobuler septal kalınlaşmalar)'ın oluşturduğu parankimal "arnavut taşı kaldırım" (crazy paving) görüntüsü sıklıkla izlenir (7,10).

PAP'lı hastaların radyolojik bulguların ağırlıkta olduğu akciğer alanından alınan BAL, opak ve süte benzer görünümündedir. Süt benzeri renkte ya da opak BAL sıvısı ve YRBT'deki karakteristik PAP bulguları kombinasyonu ile PAP tanısı konulabilir (7). Sıklıkla, PAP'la uyumlu klinik, YRBT'deki tipik görünüm ve BAL incelemeleri tanı için yeterli olmaktadır.

Transbronşiyal akciğer biyopsisi tanı için yararlı olabilir. PAP tanısında açık akciğer biyopsisi altın standarttır, ancak her zaman kullanılmaz (10). Hastamızda bronkoskopi işleminde biyopsi yapılamamıştır, tedavi edici BAL işleminde alınan lavaj sıvısı PAS (+) olarak saptanmıştır. Ancak transbronşiyal biyopsi ve/veya BAL da tanıya ulaşılan olgular da bildirilmiştir (11,12).

Anti-GM-CSF antikorları primer PAP'a özgüdür. Altın standart ölçüm metodu ELISA'dır. Sağlıklı insanlarda düşük seviyelerde anti-GM-CSF antikorları bulunabilir. Bu antikorlar normal sağlıklı gönüllülerin %3'ünde bulunurken, kazanılmış PAP'lıların %90'ından fazlasında saptanır (13).

Bronkoalveolar lavaj tekniği yıllar içinde çok değişmiş olsa da, halen altın standart tedavi yöntemidir (7). Ameliyathane ya da yoğun bakım ünitesinde genel anestezi ile uygulanır. Hastalığın tedavisinde, semptomatik ve hipoksik hastalarda tedavi edici BAL uygulanmaktadır. Ancak semptomatik olmayan ve radyolojisi yaygın olmayan hastalarda takip önerilmektedir (14).

İnhale ya da subkutan olarak uygulanan GM-CSF ilk olarak 1995 yılında PAP'lı bir olguda başarı uygulanmıştır (15). GM-CSF alveoler makrofaj sayı ve fonksiyonlarını düzelterek fırsatçı enfeksiyon riskini azaltır ve alveolde sürfaktan birikimini ortadan kaldırır (16). Öte yandan, subkutan uygulanan GM-CSF tedavisinden fayda görmeyen hastada, ardışık lokal anestezi altında uygulanan BAL işleminin tedavi edici etkisi de ortaya konulmuştur (17). Halen GM-CSF tedavisine yanıtı önceden belirleyecek klinik ya da biyolojik bir belirteç yoktur. GM-CSF'den yarar görecektir hastaları belirleyebilmek mümkün değildir. AntiGM-CSF antikor konsantrasyonları ile tedavi yanıtı ilişkisi gözükmemektedir (10).

PAP, mikobakteri enfeksiyonları ile de birlikte olabilmekte veya tüberküloz tedavisi ile PAP'ın ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (18-20). Olgumuzda iki kez tüberküloz enfeksiyon öyküsü mevcuttu.

Olgumuz, akciğer grafisinde buzlu cam alanları ve kaldırım taşı görünümü olan olgularda, nadir görülen bir akciğer hastalığı olan PAP'ın akla gelmesi ve tedavisinde BAL uygulamasının etkinliğinin gösterilmesi açısından dikkat çekici olması nedeniyle sunulmuştur.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - H.O., İ.Ö., E.Y., K.O., S.A.A., A.A., H.C.Ç.; Tasarım ve Dizayn - H.O., İ.Ö., E.Y., K.O., S.A.A., A.A., H.C.Ç.; Denetleme - H.O., İ.Ö., E.Y., K.O., S.A.A., A.A., H.C.Ç.; Kaynaklar - H.O.; Malzemeler - H.O., İ.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme - K.O., S.A.A.; Analiz ve/veya Yorum - H.O., A.A.; Literatür Taraması - E.Y.; Yazıyı Yazan - H.O., İ.Ö.; Eleştirel İnceleme - H.C.Ç.

KAYNAKLAR

1. Claypool WD. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Fishman AP, ed. Pulmonary diseases and disorders. New York: Mc Graw Hill Book Company; 1988:893-8.
2. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Some less common pulmonary diseases. Crofton and Douglas's respiratory disease. 4th ed, Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1989:1043-61.
3. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosis pulmonary alveolar proteinosis. A review and an update. Chest 1997; 11:460-6.
4. Menard KJ. Whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. J Perianesth Nurs 2005; 20:114-26. [\[CrossRef\]](#)
5. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD, eds. Fraser and Pare's diagnosis of diseases of the chest. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999:2700-8.
6. Persson A. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Fishman AP (ed). Pulmonary diseases and disorders. New York: Mc Graw Hill Book Company, 1998:1225-30.
7. Khan A, Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. Respir Care 2011; 56:1016-28. [\[CrossRef\]](#)
8. Ioachimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. Chron Respir Dis 2006; 3:149-59. [\[CrossRef\]](#)
9. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2003; 349:2527-39. [\[CrossRef\]](#)
10. Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev 2011; 20:98-107. [\[CrossRef\]](#)
11. Çiftçi TU, Şipit T, Apaydın Z, Çoban G, Oğuz D. Pulmoner alveoler proteinozis (PAP)(Bir olgu nedeniyle). Solunum Hastalıkları Dergisi 2001; 12:71-4.
12. Kaçar N, Ünsal Ş, Çakan A, Tuksavul F, Ermete S, Güçlü SZ. Pulmoner alveoler proteinozis (Olgu sunumu). Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48:162-6.
13. Dexter ME, Cosgrove GP, Douglas IS. Managing a rare condition presenting with intractable hypoxemic respiratory failure. Chest 2007; 131:320-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Şen HS, Dallı A, Önder ÖF, Abakay A, Fırat U, Eren Ş ve ark. Pulmoner alveoler proteinozis. Dicle Med J 2011; 38:234-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Trapnell BC, Nakata K, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE, Schraufnagel DE, Murray JF, Nadel JA, eds. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 5th ed. Volume II. Saunders Elsevier. Philadelphia; 2010:1516-36.
16. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. Chest 2009; 136:1678-81. [\[CrossRef\]](#)
17. Davis KR, Vadakkan DT, Krishnakumar EV, Anas AM. Serial bronchoscopic lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis under local anesthesia. Lung India 2015; 32:162-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Reyes JM, Putong PB. Association of pulmonary alveolar lipoproteinosis with mycobacterial infection. Am J Clin Pathol 1980; 74:478-85. [\[CrossRef\]](#)
19. Pereira-Silva JL, Marinho MM, Veloso TV, Coelho JC. Pulmonary alveolar proteinosis and tuberculosis in a diabetic patient: a rare or a seldom diagnosed association. Braz J Infect Dis 2002; 6:188-195. [\[CrossRef\]](#)
20. Morinari H, Terashi R, Okubo S, Homma S, Tanaka M. Remission of pulmonary alveolar proteinosis during anti-tuberculous chemotherapy. Eur J Respir Dis 1987; 71:54-5.