

# Pulmoner Alveolar Proteinozisli Bir Olgu

## A Case with Pulmonary Alveolar Proteinosis

Dr. Suna ASILSOY,<sup>a</sup>  
 Dr. Hasan AĞIN,<sup>a</sup>  
 Dr. Ertan KAYSERİLİ,<sup>a</sup>  
 Dr. Mustafa BAK,<sup>a</sup>  
 Dr. A. Gülden DİNİZ,<sup>a</sup>  
 Dr. Demet CAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
 Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve  
 Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
 İzmir

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2008  
 Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
 Dr. Hasan AĞIN  
 Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve  
 Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
 İzmir, TÜRKİYE/TURKEY  
 hasanagin@mynet.com

**ÖZET** Pulmoner alveolar proteinozis, alveollerde periyodik asit schiff (PAS) boyama ile ışık mikroskopunda lipoproteinoz materyal birikiminin görüldüğü çocukluk çağı solunum yetmezliğinin çok nadir görülen bir sebebidir. Hastalık inflamasyon ile ilişkili değildir ve normal akciğer yapısı korunur. Pulmoner alveolar proteinozisli hastaların klinik gidişinden spontan rezolüsyondan solunum yetmezliğine kadar olan geniş bir yelpaze yer alabilir. Bronkoalveoler lavaj sıvısının klasik bulgusu opak veya süt gibi olması yanında büyük alveoler makrofajların varlığı ve artmış lenfosit sayısıdır; diğer inflamatuvar hücre tipleri daha az görülür. Pulmoner alveolar proteinozis tanısında altın standart açık akciğer biyopsisidir. Burada solunum sıkıntısı, ateş, öksürük yakınmasıyla getirilen ve akciğer biyopsisi ile pulmoner alveolar proteinozis tanısı alan dokuz yaşında kız hasta tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner alveolar proteinozis; büyük çocuk

**ABSTRACT** Pulmonary alveolar proteinosis is an extremely rare cause of respiratory failure in the pediatric age group. PAP is characterized by intra-alveolar accumulation of lipid and proteinaceous material that is periodic acid-Schiff pulmonary alveolar proteinosis positive when visualized on light microscopy. The disease is not associated with inflammation, and lung architecture is typically preserved. The clinical course of pulmonary alveolar proteinosis varies from respiratory failure and death to spontaneous resolution. Classic findings in diagnostic bronchoalveolar lavage include a milky or opalescent aspirate with large alveolar macrophages and increased lymphocytes but few other inflammatory cell types. Open lung biopsy is the criterion standard for the diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis. A nine year old girl, presented with respiratory distress, fever, cough and was diagnosed as pulmonary alveolar proteinosis, is discussed in this paper.

**Key Words:** Pulmonary alveolar proteinosis; adult children

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(3):244-8**

**P**ulmoner alveolar proteinozis (PAP) alveollerde surfaktan benzeri lipoproteinoz materyal birikimi ile karakterize bir hastalıktır.<sup>1</sup> Bu birikim periyodik asit schiff (PAS) boyama ile pozitif özellik göstermekte ve gaz değişiminde ilerleyici bir bozukluğa neden olmaktadır.<sup>2</sup> PAP ilk olarak 1958'de Rosen ve ark. tarafından erişkin hastalarda tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte çocuklarda nadir rastlanan bir hastalıktır. Konjenital, sekonder, idiyomatik veya akkiz olmak üzere üç farklı sınıflamada değerlendirilir. Tanıda son yıllarda bronkoalveolar lavaj sıvısında PAS pozitif materyal saptanması yeterli görülmeyle birlikte altın standart akciğer biyopsisidir. Tedavide bronkoalveolar lavaj ile bronş

yıkaması ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör kullanımı önerilmektedir.<sup>4</sup>

Bu yazıda 9 yaşında solunum sıkıntısı yakınmasıyla getirilen, akciğer biyopsi sonrası tanı alan kız olgu sunularak literatür gözden geçirilmiştir.

## OLGU SUNUMU

Dokuz yaşında kız hasta, ateş, öksürük, balgam çıkarma, kilo kaybı yakınmasıyla getirildi. Öyküsünden 15 gün önce 38-39°C arasında seyreden ateşinin başladığı, 1 hafta sonra öksürük ve balgam çıkarmasının olduğu, gittikleri hastanede pnömoni tanısıyla yatırılarak seftiriakson ve klaritromisin tedavisi başlandığı, ateşi düşmediği için hastanemize sevk edildiği, son bir ayda altı kilogram kaybettiği öğrenildi. Öz geçmişinde iki yıldır artralji ve artrit nedeniyle romatoloji polikliniğinde izlendiği, en son 6 ay önce ayak bileğinde artrit saptandığı o dönemde ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, solunum sıkıntısı gibi yakınmalarının bulunmadığı, yapılan tetkiklerinde; ANA: negatif AntiDsDNA: negatif, sedimantasyon: 25 mm/sa, ASO: 375 Ü, RF:168 IU/ml, Mikoplazma pnömoni IgM: pozitif, IgG negatif, EBV IgG: pozitif, akciğer grafisi: normal olduğu, hastada enfeksiyona bağlı artrit düşünülerek izleme alındığı, yakınmalarının 1 hafta kadar sürüp geçtiği, daha sonra benzer yakınmalarının tekrarlamadığı öğrenildi. Soy geçmişinde özellik saptanmadı.

Fizik muayenesinde; Ağırlık: 24 kg (10-25 persantil) boy: 140 cm (90-97 persantil) ateş: 38 °C, nabız:160 atım/dakika, solunum sayısı: 70/dakika, kan basıncı: 100/70 mmHg, oksijen satürasyonu: %52 tespit edildi. Genel durumu kötü, çomak parmak mevcut, takipneik, interkostal, suprasternal çekilmeleri, akciğer oskültasyonunda bilateral yaygın krepitan ralleri saptandı. Karaciğer midklavikular hatta 2 cm palpabl, diğer sistem bulguları doğal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinde: Hemoglobin: 11.5 g/dl, beyaz küre: 8140/mm<sup>3</sup>, trombosit: 273 000/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon: 60 mm/saat, CRP: 6.06 mg/dl; kan biyokimyasında; kan şekeri, üre, kreatinin, AST, ALT normal sınırlar içerisinde, LDH: 1561 IU/L, ppd:10 mm olarak bulundu.

Kan gazı: pH 7.47, PCO<sub>2</sub> :26 mmHg, PO<sub>2</sub>: 42 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 21 idi.

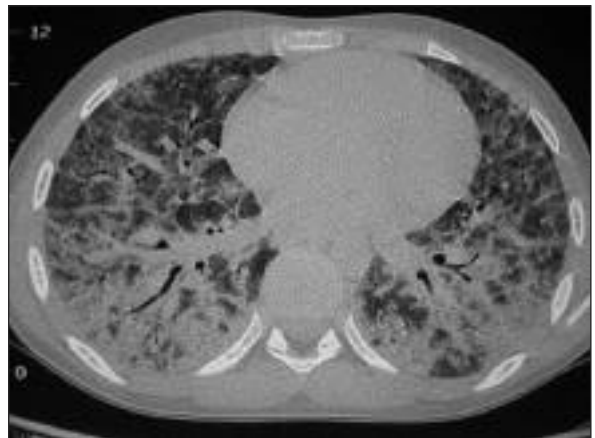
Akciğer grafisi: Her iki akciğerde yaygın alveolar opasiteler ile uyumlu görünüm dikkati çekiyordu (Resim 1).

Toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT): Her iki akciğerde yaygın buzlu cam görünümü ve konsolidasyonla uyumlu alanlar saptandı (Resim 2).

**Klinik İzlem:** Akciğer enfeksiyonu ön tanısıyla yatırılan hastaya nonspesifik antibiyoterapi başlandı, oksijen verildi. Pulmoner hemosiderozis ve tüberkülozu ekarte etmek amacıyla açlık mide suyu üç kez alındı, asido rezistan bakteri ve hemosiderin yüklü makrofaj bakıldı. Patoloji saptanmadı. Bu arada tekrarlanan hemogramında düşme olma-



RESİM 1: Akciğer grafisi: Her iki akciğerde yaygın alveolar opasiteler.

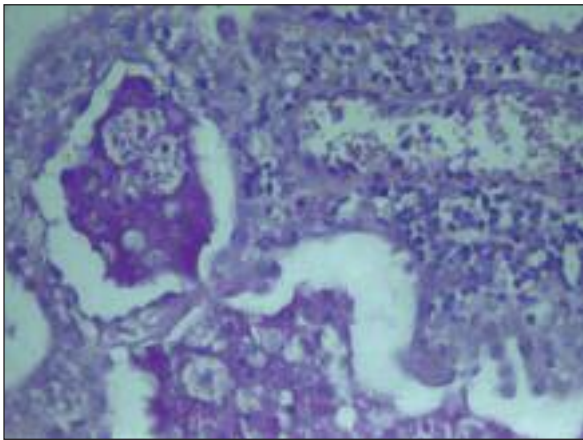


RESİM 2: Toraks HRCT: akciğerlerde bilateral yaygın buzlu cam ve konsolidasyon ile uyumlu dansiteler.

makla birlikte direkt Coombs pozitifleşti, retikülositte artış saptanmadı. Daha önceki öyküsü de göz önüne alındığında kollajen doku hastalığı ve buna bağlı akciğer tutulumu olabileceği tespit edildi. Romatoloji paneli negatif olarak saptandı. Olgunun dinleme bulguları düzelmesine rağmen solunum sıkıntısı ve hipoksisi devam etti. İnterstiyel akciğer hastalığı düşünülerek video asiste torakoskopik cerrahi (VATS) yöntemiyle akciğer biyopsisi alındı. Biyopside alveoller içerisinde PAS pozitif materyal saptandı (Resim 3). Hastaya alveolar proteinozis tanısı konuldu. Cerrahi sonrası genel durumu düzelmeyen hastada pnömotoraks gelişti. Toraks tüpü takılarak izlenen hastanın solunum sıkıntısının artması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatörde izlendi. İzlemede genel durumu düzelmeyen hasta kaybedildi.

## TARTIŞMA

Solunum sıkıntısı, öksürük, ateş yakınmalarıyla getirilen ve belirgin dispnesi, hipoksisi, çomak parmağı bulunan izlem sırasında akciğer grafisinde düzelme olmayan, HRCT ile bilateral buzlu cam görünümü saptanan olgumuzda interstiyel akciğer hastalığı düşünülerek akciğer biyopsisi yapılmış ve PAP tanısı konulmuştur. Tanı konulmasına rağmen izlem sırasında pnömotoraks gelişen ve solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan hastamız PAP için tedavi başlanmadan kaybedilmiştir.



RESİM 3: PAS pozitif intraalveolar materyal arasında makrofajlar PASx400.

Pulmoner alveolar proteinozis ilk olarak 1958 yılında Rosen ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Onların çalışmasında çoğunluğu erişkin hastaların oluşturduğu 27 olgu değerlendirilmiş olup en küçük olgu iki yaşındadır.<sup>3</sup> 1971 yılında Colon ve ark. tarafından 23 pediatrik olgu sunulmuştur.<sup>5</sup> Bu çalışmada mortalite %100 olarak saptanmıştır. Daha sonra 2004 yılında de Blic tarafından postnatal başlangıçlı 23 pediatrik olgu bildirilmiştir. Bunların çalışmasında mortalite oranı daha düşük bulunmuştur.<sup>4</sup> Çocukluk yaş grubuyla ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde hastalığın heterojen özellikte olduğu saptanmıştır. Olgular konjenital, sekonder ve idiyopatik olmak üzere üç formda görülmektedir. Konjenital form, genellikle bebeklik döneminde görülür ve surfaktan üretiminde genetik defektle ilişkilidir.<sup>6,7</sup> Sekonder form çeşitli hastalıklara eşlik eden formdur. Literatürde lisinürik protein intoleransı, pimer ve sekonder immun yetmezlikler, kan hastalıkları, sideroblastik anemi, juvenil dermatomyozit gibi romatolojik hastalıklar ve enfeksiyonlarda gözlenen olgular bildirilmiştir.<sup>8-11</sup> İdiyopatik veya edinisel formda neden kesin bilinmemekle birlikte sekonder formdan farklı olarak granulosit makrofaj koloni stimulan faktöre karşı IgG antikorunun varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>12,13</sup> Olgumuzun rahatsızlığının konjenital forma göre daha geç yaşta başlaması, hızlı başlayan yakınmalarına rağmen daha öncesinde artrit benzeri bulgularının olması, direkt Coombs'un pozitifleşmesi nedeniyle daha çok sekonder form olduğu düşünüldü. Ancak altta yatan neden saptanamadı.

Pulmoner alveolar proteinoziste klinik bulgular değişkendir.<sup>12</sup> Hastalar ağır solunum yetmezliği ile gelebildikleri gibi yakınmaları da olmayabilir. Bir çalışmada en sık görülen yakınmanın öksürük ve nefes darlığı olduğu, yakınmaların başlaması ve tanı arasında geçen sürenin bir yıl ya da daha uzun olduğu saptanmıştır.<sup>14</sup> Bir başka çalışmada ise semptomların başlama süresi ve tanı arasında iki yıldan daha fazla zaman geçtiği gösterilmiştir.<sup>15</sup> Hastamız solunum sıkıntısı, öksürük, kilo kaybı yakınmalarıyla getirilmiş olup yatırıldıktan 3 hafta sonra tanı konulmuştur. Tanı erken konulmasına rağmen hastamız ağır solunum yetmezliği tablosuyla kaybedilmiştir.

Hastalarda saptanan radyolojik bulgular klinik bulgulardan daha belirgindir. Akciğer grafisinde yaygın interstisyel görünüm sık rastlanan bulgudur. Ayrıca milier görünüm, fibrozis, atelektazik alanlarda saptanabilir. Çocuklarda diffüz, interstisyel ve milier görünüm daha sık rastlanan bir bulgudur. Erişkinlerde ise pulmoner ödem veya konsolidasyonu andıran görünümlere daha sık rastlanır. Yüksek çözünürlüklü tomografide önemli bulgular saptanır. Buradaki görünüm buzlu camdan konsolidasyona kadar farklılıklar gösterir. En sık saptanan bulgu kaldırım taşı görünümüdür.<sup>16</sup> Olgumuzda akciğer grafisinde ve toraks HRCT'de diffüz bilateral yaygın bulgular saptanmıştır.

Tanıda altın standart akciğer biyopsisinde lipoproteinokaseoz materyalin alveoller içerisinde birikiminin gösterilmesi olsa da günümüzde bronkoalveolar lavaj sıvısında PAS pozitif materyal saptanması yeterli bulunmaktadır.<sup>4,17</sup> Bizim olgumuzda tanıda interstisyel akciğer hastalığı düşünülmüş olup VATS ile akciğer biyopsisi alınarak tanı konulmuştur.

İnflamatuvar yanıtı değerlendiren testler tanıda yardımcı değildir. Hastaların çoğunda C reaktif proteinde artış, anemi, trombositoz saptanabilir.

Serum laktat dehidrogenaz düzeyinde artış sıkıtır ancak özgün bir bulgu değildir. Bizim hastamızda da LDH düzeyinde belirgin yükseklik tespit edilmiştir. Solunum fonksiyon testlerinde azalmış völüm ve düşük karbondioksit difüzyonu ile birlikte restriktif bulgular dikkati çeker. Bu testler tedavinin etkinliğini izlemede kullanılabilir.<sup>4</sup>

Tedavide bronkoalveolar lavaj, granulosit makrofaj koloni stimulan faktör kullanılmaktadır. BAL tedavisi genel anestezi altında, rijid bronkoskopi ile selektif entübasyon ve mekanik ventilasyon yardımıyla her bir seansta tek akciğer yıkanarak yapılmaktadır. Bu durum barotravmaya neden olarak pnömotoraks ve infeksiyonlara neden olabilir.<sup>18</sup> Literatürde fiberoptik bronkoskopi ile total akciğer lavajı yapılan bir olgu sunulmuştur.<sup>19</sup> İdiopatik formda GM-CSF subkutan ya da nebulize olarak verilmesiyle başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>20</sup>

Solunum sıkıntısı yakınmasıyla getirilen, akciğer ve toraks HRCT bulguları olan, izlem sırasında düzelmeyen hastalarda ayırıcı tanıda PAP düşünülerek tanının invaziv olmayan tetkiklerle yapılması ve uygun tedavi başlanmasının prognozu olumlu etkileyeceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata JA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Eng J Med* 2003;349(26):2527-39.
2. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax* 2000;55(1):67-77.
3. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958;258(23):1123-42.
4. de Blic J. Pulmonary alveolar proteinosis. *Pediatr Respir Rev* 2004;5(4):340-2.
5. Colón AR Jr, Lawrence RD, Mills SD, O'Connell EJ. Childhood pulmonary alveolar proteinosis (PAP). Report of a case and review of the literature. *Am J Dis Child* 1971;121(6):481-5.
6. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1993;328(6):406-10.
7. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004;350(13):1296-303.
8. Santamaria F, Brancaccio G, Parenti G, Francalanci P, Squitieri C, Sebastio G, et al. Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation in a child with lysinuric protein intolerance. *J Pediatr* 2004;145(2):268-72.
9. Nachajon RV, Rutstein RM, Rudy BJ, Collins MH. Pulmonary alveolar proteinosis in an HIV-infected child. *Pediatr Pulmonol* 1997;24(4):292-5.
10. Patiroglu T, Akyildiz B, Patiroglu TE, Gulmez IY. Recurrent pulmonary alveolar proteinosis secondary to agammaglobulinemia. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(7):710-3.
11. Samuels MP, Warner JO. Pulmonary alveolar lipoproteinosis complicating juvenile dermatomyositis. *Thorax* 1988;43(11):939-40.
12. Camcioğlu Y. [Approach to a child with recurrent lower respiratory tract infections]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3(2):73-6.
13. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190(6):875-80.
14. Goldstein LS, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest* 1998;114(5):1357-62.

15. Du Bois RM, McAllister WA, Branthwaite MA. Alveolar proteinosis: diagnosis and treatment over a ten-year period. *Thorax* 1993;38(5): 360-3.
16. McCook TA, Kirks DR, Merten DF, Osborne DR, Spock A, Pratt PC. Pulmonary alveolar proteinosis in children. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137(5):1023-7.
17. Bayız H. [Pulmonary Alveolar Proteinosis]. *Solumum* 2008;10(Suppl 1):99-103.
18. Dinwiddie R Treatment of interstitial lung disease in children. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 (2):108-15.
19. Froudarakis ME, Koutsopoulos A, Mihailidou HP. Total lung lavage by awake flexible fiberoptic bronchoscope in a 13-year-old girl with pulmonary alveolar proteinosis. *Respir Med* 2007;101(2):366-9.
20. 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.