

OLGU SUNULARI

Kaynakçı Siderozisi ve Pulmoner Alveoler Proteinozis (Bir Olgu Sunusu)

*Dr.Cebrail ŞİMŞEK**

*Dr.Oya KALAYCIOĞLU**

*Dr. Sumru BEDER**

*Dr.Mustafa TUNÇ***

*Dr.Oya EVİRGEN****

*Dr.Şehsuvar ERTÜRK*****

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP), surfaktan dolanımındaki bir bozukluk sonucunda alveollerin asellüler, amorf, lipoprotein yapısında bir madde ile dolumu ile karakterli ender bir hastalıktır. Tanı için balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL) veya akciğer biyopsi materyalinde periodic-acid schiff (PAS) ile boyanan alveoler dolumun ışık mikroskopisinde gösterilmesi ya da elektron mikroskopide (EM) bu materyal içinde tipik lameller cisimlerin gösterilmesi yeterlidir. Olguların yandan çoğunda çeşitli inorganik partiküller ve metal tozları ile, bazı organik partiküller ve solventlerle karşılaşma öyküsü, bazılarında ise hematolojik ve immünolojik hastalıklarla birlikte bildirilmiştir. (Tablo 1,2) (1,6,10).

Kaynakçılarda uzun süreli kaynak dumanı ekspozisyonu sonucu demir oksit partiküllerinin alveoler makrofajlar (AM) ve interstisyumda birikmesi ile gelişen siderozis iyi bilinmekle birlikte, PAP'den ender olarak söz edilmiştir.

Kaynakçı siderozisinde interstisyel fibrozis yoktur ya da çok azdır. Klinik ve fonksiyonel bozulma da bununla uyumlu olarak hafiftir. Radyolojik görünüm, yoğun olmayan küçük yuvarlak opasiteler şeklindedir. PAP'de ise akciğer grafisi bulguları sıklıkla bilateral, hava bronkogramı içeren alveoler infiltratlardan oluşur. Klinik ve fonksiyonel bozulma, akciğer grafisi bulgularından daha hafiftir. Klinik tablo farklı görünümde olabilir;

1. Anonnal akciğer grafisi ile birlikte asemptomatik hastalar,

2. Sıklıkla fırsatçı enfeksiyonlara sekonder olarak öksürük, ateş, göğüste sıkıntı hissi ile ani başlan-

3. İntraalveoler madde birikimine paralel olarak öksürük ve dispne semptomlarının giderek artması. Çoğu olgu bu klinik görünüme uyar. Daha az sıklıkla halsizlik, kilo kaybı, göğüs ağrısı, hemoptizi, ateş bulunur.

PAP'de spotitan remisyon görülebilir ya da araya giren fırsatçı enfeksiyonlarla solunum yetmezliği ve ölüm olabilir (Tablo 3). Fırsatçı enfeksiyonların sık gelişiminde AM'ların fonksiyon defektleri, alveoler materyalin mikroorganizmalar için uygun besi ortamı oluştunması, IgA eksikliği suçlanmaktadır.

Total akciğer lavajı klinik, fonksiyonel ve radyolojik iyileşme sağlar. Aerosol karboksimetil sistein ve tripsinin de sınırlı başarısından söz edilmektedir.

İncelediğimiz olguda kaynak dumanı ekspozisyonuna bağlı olarak PAP ve siderozisle birlikte minimal interstisyel fibrozis belirlendi.

OLGU

E.S. 45 y, erkek hasta (prot.no:48786/1991), öksürük, balgam, göğüste sıkıntı hissi, efor dispnesi, ateş yakınmaları ile yatırıldı. Bir yıldır sabah öksürüğü ve balgam, bir aydır diğer yakınmaları var. Pnömoni tanısıyla aldığı ikili antibiyotik tedavisine yanıt vermemiş. 25 yıldır günde 1 paket sigara içiyor.

25 yıldır ark ve gaz kaynakçılığı yapıyor. Daha çok demir, paslanmaz çelik, bakır üzerinde ark kaynağı ile uğraşıyor.

Öz ve soy geçmişinde özellik yok.

Fizik muayene bulguları doğal.

Laboratuvar bulguları: Rutin kan, idrar, kan biyokimyası, LDH, protein elektroforezi, immünglo-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast ve Tbc ABD

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ABD

****Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Tablo 1. PAP'de inhaler etkenler

- * Silika
- * Talk
- * Çimento tozu
- * Alüminyum tozu
- * Metal dumanlan
- * Odun tozlan
- * Tahul tozlan
- * Tanm ilaçlan
- * Vernik, boya
- * Petrol ürünleri
- * Floresan tüplerin kınlanması

Tablo 2. PAP'e eşlik eden hematolojik-immunolojik bozukluklar

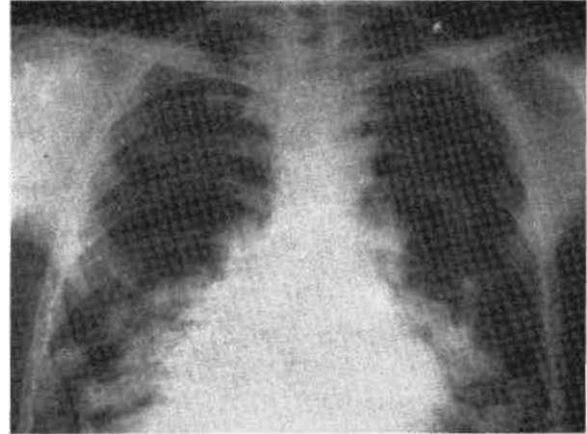
- * Polistemia vera
- * Trombositemi
- * İdyopatik Trombositopenik purpura
- * Lökopeni, lenfopeni
- * Myelodisplazi
- * Myelofibrozis
- * Multipl myeloma
- * Kan diskrazileri
- * Hipogamaglobulinemi
- * Makroglobulinemi
- * Timik hipoplazi
- * Juvenil Dermatomyozit
- * Lösemi
- * Lenfoma
- * AİDS
- * İlaçlar (Kortikosteroid, kemoterapötik)

Tablo 3. PAP'de görülen fırsatçı enfeksiyonlar

- * Kriptokokozis
- * Kandidiyazis
- * Mukormukozis
- * Nokardiyozis
- * Aspergillozis
- * Histoplazmozis
- * Tüberküloz
- * Atipik mikobakt.
- * Streptomices
- * Pnömosistis
- * Herpes simpleks
- * Sitomegalovirüs

bulun incelemeleri normal, ppd 7 mm. Balgamda adi kültürde üreme yok ve ARB (-).

SFT: FVC %90, FEV1 %70, MMF %44, PEF %41, FEF50 %71, FEF25 %77. Arter kan gazla-



Şekil 1. PA akciğer grafisi

rı: P02 %74, PC02 %32.5, Sa02 %95, pH 7.43, HC03-21.4mEq/lit.

PA akciğer grafisi: Her iki orta ve özellikle alt zonlarda hiluslarla katımlı, hava bronkogramları içeren pnömonik ve dağınık granüler gölge koyulukları görülüyor (Şekil 1).

Toraks BT: Akciğer parankim alanlarında daha çok perihiler yerleşimde, loby da segment seçiciliği olmayan ve alveoler tutulum düşündürülen yaygın havallık azalma alanları saptandı (Şekil 2a,b).

Galyum-67 akciğer sintigrafisi: Normal.

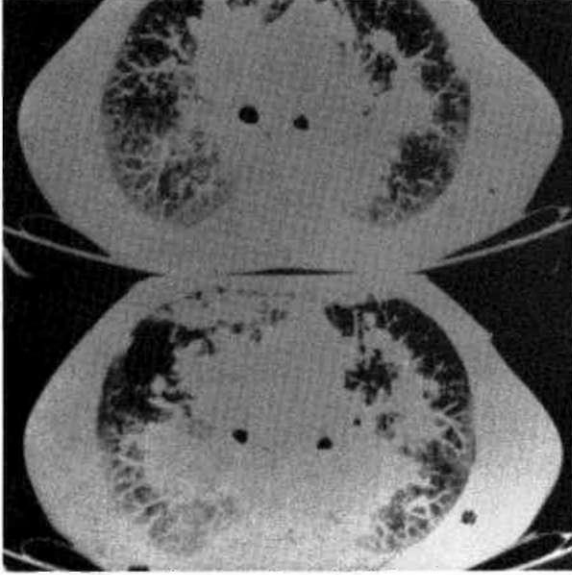
Bronkofiberoskopi: Bronş dallanması normal. Mukoza soluk, mukopürülan sekresyonlu, minimal küçük çukurcuklar içeriyor. Alınan BAL'da %20 lenfositöz ve AM'ların %40'unun demirle yüklü olduğu görüldü.

Sol torakotomide alt lobda daha belirgin olmak üzere yaygın subplevral sarı renkli nodüller izlendi. Lingula superior ve alt lob posterior bazal segmentlerden wedge rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon materyalinin ışık mikroskopisi incelemelerinde; H.E. boyamada alveollerde eozinofilik madde birikimi ve septum duvarında kalınlaşma, P.A.S. boyamada kuvvetle boyanan yoğun alveoler dolmuş (Şekil 3), Prussian mavisi boyamada demir yüklü makrofaj toplulukları izlendi. Dokunun EM incelemesinde ise alveol boşluğunu dolduran granüler proteinö materyal içinde tipik lameller cisimcikler saptandı (Şekil 4,5).

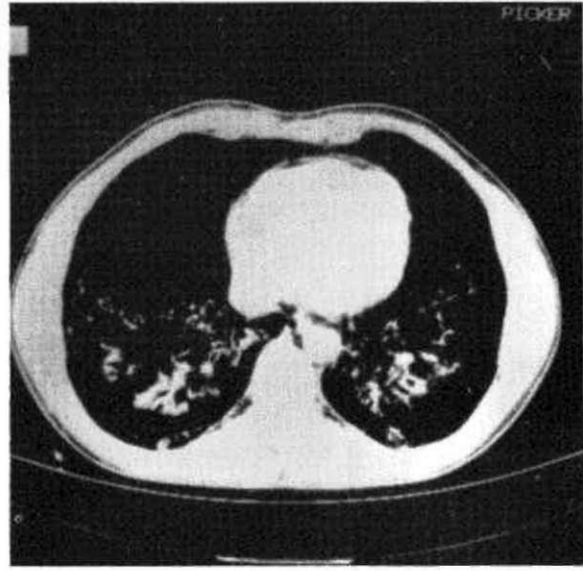
Semptomatik tedavi ile taburcu edilen hasta ayaktan takibe alındı.

TARTIŞMA

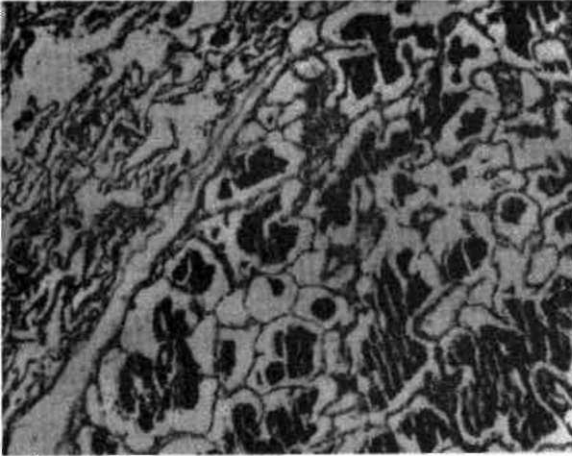
Olguyu belirgin radyolojik bulguların varlığına karşın klinik ve fonksiyonel bozulmanın daha hafif olduğu bir "siderolipoproteinozis" olarak adlandırabiliriz. Histopatolojik bulgularımız PAP ve sidero-



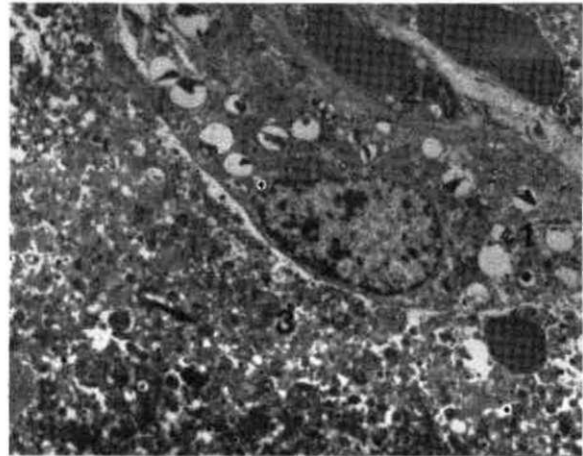
Şekil 2a. Toraks BT, parankim penceresi



Şekil 2b. Toraks BT, mediasten penceresi



Şekil 3. Alveolleri dolduran amorf, granüler PAS (+) materyal birikimi izlenmektedir. Normal akciğer belirgin sınırlı ayrılmış (PAS, 40x).

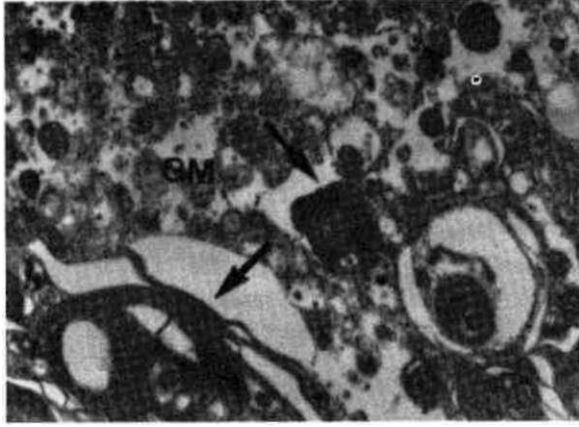


Şekil 4. Açık akciğer biyopsisi alveolokapiller bariyer ve alveol boşluğu görülmekte (1) tip 2 pnömosit (2) kapiller endoteli (3) alveol boşluğunda extrasellüler granüler materyal ve (ok) lameller cisimler görülmekte. Elektronmikrograf EMx2.600.

zisinde beklenenlerle uyumludur (4). PAP'de interstisyel inflamasyon ve kalınlaşma enderdir. İntraalveoler materyal glukoproteinler ve lipidlerden oluşur. Protein/lipid oranı normal surfaktana göre daha yüksektir.

Genetik olarak duyarlı bir bireyde PAP gelişim mekanizması şöyle açıklanmaktadır: Herhangi bir akciğer hasarı mukosilyer temizlenme sisteminde geçici bir azalma ve inflamatuvar eksuda oluşturur. Zararlı ajanlar ve inflamatuvar eksuda kısmen lenfetikler, makrofajlar ve mukosilyer sistem tarafından uzaklaştırılır. Bu kısa ve yetersiz temizlenme döne-

nünde eksudayla birlikte surfaktan birikir. Normalde Clara hücreleri tarafından üretilip salgılanan ve surfaktan lipidleriyle etkileşerek Tip-II hücrelerle alveol arasında surfaktan dolanımında önemli rol oynadıkları bilinen apoproteinler ise hidrofobik yapılarından dolayı kümelenirler ve temizlenemezler. Böylece surfaktan, surfaktan apoproteinleri ve surfaktanla ilgili diğer proteinlerin aşırı birikimine neden olan bir kısır döngü oluşur. Bazan Tip-II hücrelerin fokal ve sekonder hipertrofi ve hiperplazisi ile bu durumun ağırlaştığı görülür (4). Biriken surfaktan makrofaj fonksiyonlarını ve/veya vasküler kompartmandan alveollere makrofaj geçişini inhibe eder.



Şekil 5. Açık akciğer biyopsisi alveol boşluğu içerisinde hücre debris (GM) granüler materyal ve (ok) düzensiz lameller cisimler görülmektedir. Elektron mikroskop EMx8,300.

Sitotoksik ve fibrojenik tozlarla gelişen akciğer hasarında PAP ile interstisiyel fibrozis arasında ters bir ilişki vardır. Olasılıkla alveoler dolum zararlı ajanın interstisyuma geçişini büyük oranda engellemektedir. Örneğin iyi parçalanmış alfa kuvarsın solunabilir yüksek konsantrasyonlarına yoğun ekspozisyonla gelişen akut siliko-lipoproteinoziste interstisiyel fibrozis çok az gelişmesine karşın alveoller PAS (+) materyalle dolmaktadır (10). Olgumuzda da fibrozisin çok az olması bu görüşü desteklemektedir.

Kaynakçılık işlemi birbirinden farklı teknikler, elektrotlar ve gazlar kullanılarak değişik metaller üzerinde yapıyor olması nedeniyle, oluşturduğu akciğer hasarından sorumlu etken ya da etkenleri belirlemek oldukça güçtür. Kaynakçılığın pulmoner zararlarını kaynak dumanında bulunan PARTİKÜLLER (Fe, Cr, Ni, Mn, Zn, Cu, Cd, Pb, F, C, Si, asbest..) ve GAZLAR (Co, CO₂, NO, NO₂, O₃, fos-

gen, fosfin) oluşturur. Ark kaynak işleminde 30000 dereceye kadar yükselebilen metal plazması ısı, UV ve IR radyasyon oluşturur. Isı ve UV etkisiyle gazlar oluşur. Partiküller havada yanma sonucu metal oksitleri formundadır ve tamamına yakını ortalama 0.5 mikron partikül çapına sahiptir. Bu partiküllerin mukosilyer temizleme sisteminin yetersiz olduğu terminal bronşoller ve alveollerde depolanma olasılığı yüksektir (5,7).

İnterstisiyel fibrozis gelişen kaynakçı akciğerlerinin silika içeriği kontrol grubuna göre yüksek bulunmamış ve fibrozis gelişiminde silika dışında bir etken aranmıştır. Ark kaynağı paslanmaz çelik (MMA-SS) kaynak dumanının diğerlerinden daha toksik olduğu gösterilmiş ve bunda dumanın solubl krom (Cr VI) ve NO₂ içeriği suçlanmıştır (2). Sığır AM'ları ve sıçan periton makrofajları üzerinde farklı kaynak dumanı ve metal tozları ile yapılan gözlemlerde de MMA-SS kaynak dumanı daha toksik bulunmuştur. Bu çalışmalarda makrofajlarda yüzey yapı değişiklikleri, fagositik fonksiyonda azalma, fagosit edilen mikroorganizmaları öldürme yeteneğinde azalma, makrofajların RNA az ve asit proteaz aktivitelerinde artma, surfaktan miktarında artma gösterilmiştir. Sıçan akciğerlerinde kaynak dumanlarının lipid peroksidasyonu aktive etme ve sitotoksik özellikleri ile solubl krom içerikleri arasında ilişki bulunmuştur.

Olgumuzda da daha çok demir, çelik ve paslanmaz çelik üzerinde ark kaynağı ile çalışma öyküsü vardı.

Sonuç olarak kaynak dumanı akciğerlerde oluşturduğu bilinen çeşitli akut ve kronik etkilerinin yanında PAP'e de neden olabilen bir toz ve gaz karışımıdır. Özgün etkenlerin belirlenmesi için ileri çalışmalar gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Bedrossian C, Luna M, Conklin R, Miller W. Alveolar proteinosis as a consequence of immunosuppression. *Human Pathol* 1980; 11:527-35.
2. Funahashi A, Pintar K, Bemis EL. Welders pneumoconiosis: Tissue elemental microanalysis by energy dispersive x ray analysis. *Br J Ind Med* 1988; 45 (1): 14-8.
3. Hooftman RN, Roza P. Cytotoxicity of some type of welding fume particles to bovine alveolar macrophages. *Aim Occup Hyg* 1988;32(1):95-102.
4. Leslie CW. Chronic alveolar filling disease in Schwarz MI, King TE. *Interstitial lung disease Toronto*. Philadelphia 1988; 239-91.
5. Lockley JE., Schenker MB. Current issues in occupational lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1047-8.
6. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *New Eng J Med* 1958; 258 (23): 1123-42.
7. Sferlazza SJ, Beckett WS. The respiratory health of welders. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1134-48.
8. Velichkovski BT, Ibraimova GA, Korkina LG, et al. Comparative characteristics of biological aggressiveness of welding dusts (eng. absr). *Gig TR Prof. Zabol* 1990; 6:12-5.
9. White LR, Hunt J, Tetley TD. Biochemical and cellular effects of welding fume particles in the rat lung. *Ann Occup Hyg* 1981; 24(1):93-101.
10. Xippell JM, Ham KN, Price CG, Thomas P. Acute silicolipoproteinosis. *Thorax* 1977; 32:104-11.