

Pulmoner Alveoler Proteinozis

Prof. Dr. Füsün Öner Eyübođlu
Bařkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
fusune@baskent-ank.edu.tr

BİLGİ HEDEFLERİ

1- Pulmoner Alveoler Proteinozis PAP tanımlayabilmek, epidemiyoloji ve etyolojisini kavrayabilmek

Tanım

Pulmoner Alveoler Proteinozis (PAP) , alveol boşluklarında lipoprotein özellikle “surfaktan” birikimi ile seyreden akciğerin ender görülen bir hastalığıdır. Surfaktanın alveol, solunumsal bronşoller ve makrofajların içinde birikmesi sonucu gaz alışverişindeki bozukluklara bağlı olarak farklı klinik tablolar karşımıza çıkabilir. Biriken surfaktan bazen kendiliğinden gerileyebilirken, bazen de alveol boşluğunda giderek artan lipoprotein madde birikimine bağlı ağır solunum yetmezliği gelişebilir.

Epidemiyoloji ve etiyoloji

Ender olarak görülen bu hastalığın dünyada tahmini görülme sıklığı 0.1/100000 olarak bildirilmektedir. Türkiye’den olgu sunumları bildirilmekte olup epidemiyolojik hızı ile ilgili net bilgi sahibi değiliz.

Etiyolojisi net olarak bilinmeyen bu sendromda ortak fizyopatoloji; üretilen surfaktan molekülünde yapısal bozukluk yada surfaktanın temizlenmesinde eksiklik sonucunda alveol boşluğunda birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Aluminyum ve silika, kuartz gibi inorganik tozlara maruziyetin hastalığa yakınlığı artırabileceği öne sürülmüştür.

2- Histopatoloji ve patogenezi kavramak

Histoloji

İlk kez 1958 yılında Rosen ve arkadaşları tarafından tanımlanan PAP’ın surfaktan yapım fazlalığı yada yıkım azlığına bağlı gelişimi sonucu, alveol boşluklarında Surfaktan Protein A, ve Surfaktan fosfolipidleri ve dejenere tip II alveol hücreleri saptanmıştır. Lipoprotein materyalin sindirimini yapan alveoler makrofajların boyutlarında 5-6 kat büyüklük gözlenmektedir.

Elektron mikroskopide alveoler makrofaj ve tip II pnömositlerin içinde lameller halinde fosfolipid ve sürfaktan proteinleri birikimi görülmektedir. Alveol bütünlüğü bozulmazken, içinde de biriken, çözünmeyen sarı-beyaz renkli, süt kıvamındaki madde Periodic-acid- Schiff

(PAS) boyanır. Aynı şekilde PAS+ sitoplazmalı dev köpüksü makrofajlar PAP için tipiktir. Hastalığın yaygın olduğu vakalarda bronşiol kesitlerinde de aynı madde birikimi görülür.

Patogenez

Üç farklı mekanizmanın etiolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

Primer PAP; Olguların % 90'ı bu gruptadır. Granulosit Makrofaj-Koloni Stimule Edici Faktör (GMC-SF) yapımını plazma ve akciğerlerde yüksek düzeyde bulunan anti-GMC-SF otoantiklorlarının (AMAb) varlığı sonucu baskılanması yada GMC-SF reseptör kollarında gelişen mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır.

Sekonder PAP; Altta yatan hematolojik (özellikle myelodisplastik sendrom), onkolojik, immün yetmezlik patolojileri yada inorganik toz inhalasyonu, lisunurik protein intoleransı olan hastalarda kliniğe PAP eşlik edebilir.

PAP Benzeri Hastalıklar; Sürfaktan Protein B ve C (SP-B/SP-C) genlerindeki mutasyonlar sonucu gelişen genetik hastalıklarda surfaktan yapımının bozulması sonucu gelişir.

3- PAP klinik özelliklerini, akciğer ve akciğer dışı bulgularını tanıyabilmek

PAP ile ilgili yapılan tek meta analizde olguların %90'dan fazlasının orta yaşlı erişkinler olduğu ve erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. En sık görülen bulgular giderek artan nefes darlığı ve öksürük olarak tanımlanmakta, olguların 1/3 semptomsuz olarak seyretmektedir. Nadiren beyaz renkli yapışkan balgam, solunum sıkıntısına bağlı yorgunluk iştahsızlık ve ileri dönemde solunum yetmezliğine bulgular da tabloya eklenmektedir.

Fizik Muayene özelliklerini tanımak

PAP olgularında belirgin fizik muayene bulgusuna rastlanamayabilir. Genelde istirahat halinde solunum rahatken egzersizle dispne görülür. Akciğer muayenesinde fazla bulgu yoktur. Akciğerde yaygın inspiratuar raller duyulabilir. Hipoksiye bağlı siyanoz, çomak parmak, kilo kaybı, retinal peteşial kanamalar görülebilir.

4- PAP tanısında kullanılacak tanı yöntemlerinin bilebilmek

Solunum Fonksiyon Testleri: Normal olabilir. Genelde ilk bulgu akciğer difüzyon kapasitesinde düşüştür. Alveol- kapiller blok varlığını destekler şekilde DLCO ve DLCO/VA değerleri azalır.

Alveol-arteriyel O₂ gradienti artışına bağlı kronik kompanze solunumsal alkaloz sıklıkla görülür. PO₂ ve PCO₂ düzeylerinde azalma görülür.

Radyoloji: Akciğerde pulmoner ödem tablosunda olduğu gibi yaygın bilateral infiltratlar görülür. Perihiler bölgede yoğun olmak üzere, periferde doğru giderek azalan, bilateral alveoler nodüler infiltrasyon görülür. Lenfadenopati ya da plevral tutulum görülmez. Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografide (YRBT) "Arnavut taşı" olarak tanımlanan interlobuler ve intralobar septalarda kalınlaşma, parankimde yama tarzı buzlu cam opasiteler görüntüsü tipiktir.

Kesin tanıda cerrahi biyopsi önerilirken, günümüzde üç bulgu varlığı PAP için tanısal olarak kabul edilmektedir. Bu bulgular: 1-YRBT tipik bulguların varlığı, 2- makroskopik olarak süt

kıvamında elde edilen bronko alveoler lavaj (BAL) örneği, 3-serum GMAb düzeylerinde artış (özgüllük ve duyarlılığı yaklaşık %100) olarak tanımlanır. Bu üç faktörden birisi eksik ise tanıda akciğer biyopsisi yapılması gerekmektedir.

5-Tedavi prensiplerini kavramak

PAP hastalığı tanımlandıktan sonra 1965 yılında uygulanan tek taraflı ve iki taraflı akciğer lavajı tedavi seçenekleri araştırılırken bir çığır açmıştır. Tüm akciğer lavajı genel anestezi altında her akciğerin defalarca lavaj yöntemi ile süt kıvamlı sıvının renksiz hale gelene kadar yıkanıp aspire edilmesi esasına dayanır. Lavaj yapılan PAP vakalarının %95'i i total akciğer lavajı sonrası radyolojik ve klinik olarak düzelir. Sıvı birikimi tekrar ederse ihtiyaca göre işlem tekrar edilebilir.

Plazmaferez, rituksimab gibi bağışıklığı baskılayıcı ajanlar denenmektedir. Ancak henüz total akciğer lavajının yerini alabilecek medikal tedavi bulunamamıştır.

Akciğer transplantasyonu son dönem hastalarda seçenek olabilir. Ancak PAP hastalığı nakil yapılan akciğerde de yeniden gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Öte yandan PAP hastalık sürecinde en sık yaşanan sorun *Nocardia*, *mycobacteria* ve *Cryptococ* gibi etkenlere bağlı gelişen fırsatçı sistemik ve akciğer enfeksiyonlarıdır. Başlangıçta, Sürfaktan yüklü alveoler makrofajların fonksiyon bozuklukları sonucu akciğer enfeksiyonlarının sık geliştiği düşünülse de, son yıllarda GMC-SF salınımının oto antikorlarca baskılanması sonucu gelişen lökopeni akciğer ve sistemik enfeksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır.



