

Akciğer Tutulumu Olan Sistemik Amiloidoz Olgu Sunumu

A Case Report of Systemic Amyloidosis with Lung Involvement

Elif Şen¹, Akın Kaya¹, Mustafa Kılıçkap², Füsün Ülger¹, Selim Ereku³, Celal Kervancıoğlu², Yavuz Demirel¹

¹Ankara Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Nefes darlığı, göğüs ağrısı ve halsizlik yakınmaları ile başvuran elli sekiz yaşında kadın hastada mediastinal lenfadenopatiler, parankimal konsolidasyon alanı ve perikardiyal sıvı saptandı. Ekokardiyografi bulguları kardiyak amiloidozla uyumlu olarak değerlendirildi. Protein elektroforezinde monoklonal gammapati ve immünelektroforezde IgG lambda monoklonal gammapati saptandı. Biyopsiyle cilt tutulumu gösterildi. Transbronşial akciğer biyopsi ile akciğer tutulumu saptanan hasta primer amiloidoz tanısı aldı. Pulmoner amiloidoz, sistemik amiloidozun bir parçası olabilir veya lokalize amiloidoz olarak saptanabilir. Sistemik amiloidoz tipleri arasında akciğer tutulumu çoğunlukla primer amiloidozda bulunur. Akciğer tutulumu ile kalp tutulum birlikteliği arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Bu hastalarda akciğer tutulumunu değerlendirmek için akciğer grafisi, toraks BT çekilmelidir. Bronkoskopi trakeobronşial hastalık varlığının gösterilmesinde olduğu kadar histopatolojik tanının konulmasında da önemli bir tanı aracıdır. Kalp tutulumu olması en önemli prognostik faktördür.

(*Tur Toraks Der 2008;9:181-4*)

Anahtar sözcükler: Amiloidoz, akciğer, transbronşial akciğer biyopsi

Geliş Tarihi: 18. 09. 2006 Kabul Tarihi: 02. 05. 2007

ABSTRACT

Mediastinal lymphadenopathies, parenchymal consolidation, and pericardial effusion were detected in a fifty-eight year-old woman presenting with the complaints of dyspnea, chest pain and weakness. Echocardiographic findings were evaluated as compatible with cardiac amyloidosis. A monoclonal gammopathy in protein electrophoresis and IgG lambda monoclonal gammopathy were detected in immunoelectrophoresis. Skin involvement was demonstrated by skin biopsy. The patient had the diagnosis of primary amyloidosis with lung involvement proven by transbronchial lung biopsy. Pulmonary amyloidosis may be part of systemic amyloidosis, or it may be detected as a localised amyloidosis. Among the types of systemic amyloidosis, lung involvement is mostly present in primary amyloidosis. There is a significant association between lung and cardiac involvement. In these patients, chest X-ray and thoracic CT should be performed to evaluate the lung involvement. Bronchoscopy is an important diagnostic tool for investigating the tracheobronchial amyloidosis as well as for providing the histopathological diagnosis. The presence of cardiac involvement is the most important prognostic factor. (*Tur Toraks Der 2008;9:181-4*)

Key words: Amyloidosis, lung, transbronchial lung biopsy

Received: 18. 09. 2006

Accepted: 02. 05. 2007

GİRİŞ

Amiloidoz, dokularda ekstraselüler matrikste β -kırımlı tabaka yapısı oluşturan fibriller yapıda protein birikimi ve bunun sonucunda ortaya çıkan organ disfonksiyonuyla karakterli heterojen bir hastalık grubudur [1,2]. Amiloidoz sınıflaması; amiloid birikimine neden olan protein fibrillerinin değişen protein alt ünitelerine göre yapılmaktadır. Sistemik amiloidoz için esas olarak 4 kategori bulunmaktadır: 1; Primer / immünglobulin hafif-zincir (AL) hastalığı, 2; Sekonder / amiloid protein A (AA) hastalığı, 3; Herediter / mutant transtiretin (ATTR) hastalığı, 4; Diyalize bağlı / β 2-mikroglobulin (β 2M) hastalığı (3). Pulmoner amiloidoz, sistemik amiloidozun bir parçası olabilir veya organla sınırlı form olarak olarak görülebilir [4]. Kalp ve cilt tutulumu olan, transbronşial akciğer biyopsi ile akciğer tutulumu gösterilen sistemik amiloidoz olgusunu sunuyor ve bu olgu sunumu nedeniyle sistemik amiloidozda pulmoner tutulumun özelliklerini tartışmak istiyoruz.

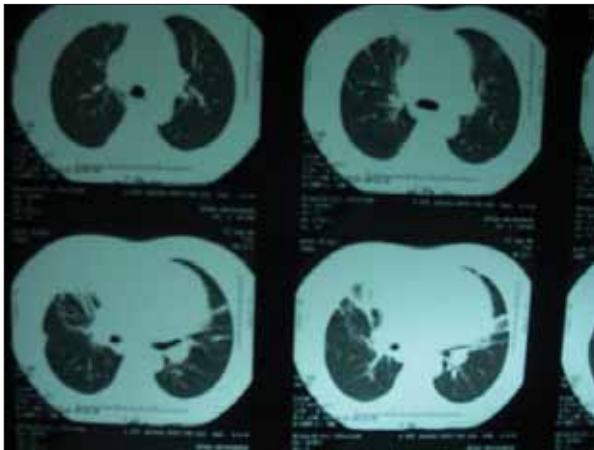
OLGU

Elli sekiz yaşında kadın hasta, efor dispnesi, göğüs ağrısı ve halsizlik yakınmaları ile başvurdu. Yakınmaları 9 ay önce başlayan hasta beş ay önce konjestif kalp yetmezliği düşünüldükçe üniversitemiz Kardiyoloji AD' a ileri tetkik yapılmak üzere yatırıldı. Başvuru sırasında, NYHA III düzeyinde nefes darlığı, göğüs ağrısı ve halsizlik yakınmaları vardı. Özgeçmişinde 10 yıldır hipertansiyonu olduğu, antihipertansif tedavi aldığı öğrenildi. Sigara içmeyen hastanın soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Fizik muayenede vital bulguları normaldi, boyun venöz dolgunluğu, bibaziller ince raller ve hepatomegali saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemeleri: Tam kan sayımı normal, sedimentasyon hızı: 8 mm/saat, biyokimyasal incelemede; üre: 51 mg/dL, ürik asit: 8,6 mg/dL, ALP: 341 U/L, GGT: 298 U/L olarak normal değerlerin üzerinde bulundu. Hastada tam idrar tetkiki, CRP

düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Protein elektroforezinde monoklonal gammapati izlenmesi üzerine yapılan immünelektroforezde ise IgG lambda monoklonal gammapati olduğu belirlendi. İdrarda Bence-Jones proteini saptanmadı. Abdominal USG normal olarak değerlendirildi. Kontrol biyokimyasal incelemede ALP ve GGT değerleri normal sınırlar içerisindeydi. ANA (-), Anti-ds DNA (-), RF (-), p-ANCA (-), c-ANCA (-), SS-A (-), SS-B (-) olarak bulundu. Hasta solunum fonksiyon testlerine ko-opere olamadı. Akciğer grafisinde, her iki kostodiafragmatik sinüs kapalı, kardiomegali ve sağda daha belirgin olmak üzere her iki alt zonda retikülonodüler görünüm izlendi (Şekil 1). Çekilen toraks BT'de, paratrakeal, para-aortik en büyüğünün kısa aksı 1.3 cm'e ulaşan lenf nodları, kalp boşluklarında genişleme, perikardiyal effüzyon izlendi. Orta lobda içinde hava bronkogramları bulunan konsolidasyon sahası, ayrıca sağ üst lob anterior segmentte, orta lobda, lingulada, sağ alt lob posterobazal ve sol alt lob anterobazal segmentte atelektatik dansite artımları saptandı (Şekil 2). Ekokardiyografide, inferior duvar, posterior ve posterolateral duvarda belirgin olmak üzere sol ventrikül duvar hareketleri ileri derecede hipokinetik, sol ventrikül miyokardında granüler parlak ekojenite

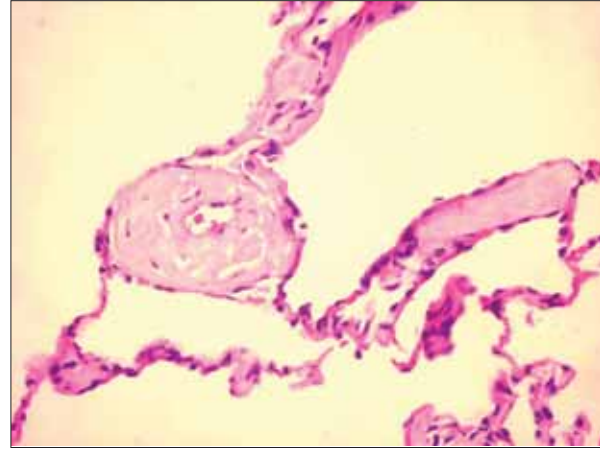


Şekil 1. Akciğer grafisinde, her iki kostodiafragmatik sinüs kapalı, kardiomegali ve sağda daha belirgin olmak üzere her iki alt zonda retikülonodüler görünüm izleniyor

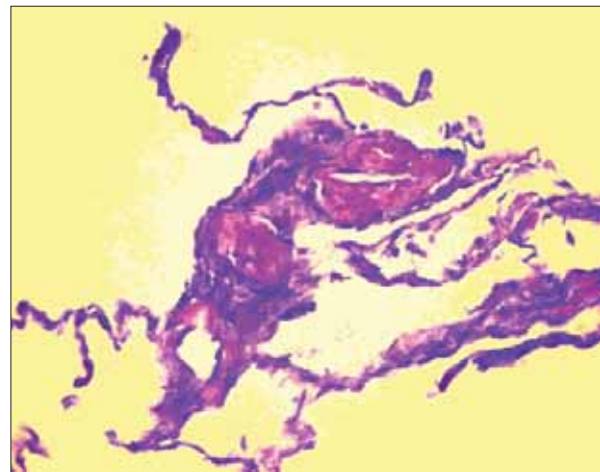


Şekil 2. Toraks BT' de, orta lobda içinde hava bronkogramları bulunan konsolidasyon sahası, ayrıca sağ üst lob anterior, orta lobda, lingulada, sağ alt lob posterobazal ve sol alt lob anterobazalde atelektatik dansite artımları izleniyor

te alanları olduğu gözlemlendi. Sol ventrikül posterior duvarı arkasında 2.1 cm, sağ ventrikül önünde 1.3 cm genişliğinde perikardiyal sıvı izlendi. Doppler ekokardiyografide mitral doluş örneklerinde restriktif tipte diyastolik disfonksiyon saptandı, doku Doppler incelemede mitral lateral anulus hızında anlamlı azalma saptandı. Ekokardiyografik bulguları kardiyak amiloidozis lehine değerlendirildi. Ciltten yapılan punch biyopsi "Amiloid ile uyumlu birikim gösteren cilt biyopsisi" olarak raporlandı. Fiberoptik bronkoskopide, sağ ve sol bronşial sistemde tüm lob ve segmentler açık olarak izlendi. Orta lobdan bronkoalveoler lavaj, genişlemiş olarak görünen sağ üst lob ayrım karinasından bronş mukoza biyopsi ve sağ alt lob posterobazal segmentten transbronşial akciğer biyopsi alındı. Bronkoalveoler lavaj sitolojisi malignite yönünden negatif, bronş mukoza biyopsi nonspesifik inflamasyonla uyumlu olarak değerlendirildi. Transbronşial akciğer biyopsi materyalinde, interstisyel küçük damar kesitlerinde diffüz şekilde ve alveol septumlarında yer yer küçük kümeler oluşturan homojen eozinofilik materyal birikimi dikkati çekmektedir. Uygulanan özel boyada (Jansien viyole), eozinofilik birikimin amiloid için tipik olan metakromatik boyanma gösterdiği izlendi ve sonuç olarak "Damar duvarlarında ve al-



Şekil 3. Alveol septumlarında damar duvarlarının homojen eozinofilik materyal birikimi ile kalınlaştığı görülmektedir (HE 200X)



Şekil 4. Damar duvarında biriken maddenin amiloid için karakteristik metakromatik boyanma gösterdiği izlenmiştir (Jansien viyole 200X)

veol septumlarında amiloid birikimi gösteren akciğer parankim örneği" olarak değerlendirildi (Şekil 3, 4). Amiloid fibril tipinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal incelemede, örneklerin boyama sonrasında değerlendirmeye uygun olmaması nedeniyle sonuç alınamadı. İmmünohistokimya ile konsülte edilen hasta primer amiloidoz ile uyumlu olarak değerlendirildi ve tedavide colchisin ve prednol 16 mg/gün başlanması önerildi.

TARTIŞMA

Solunum sisteminde amiloid birikimi 1877'de Lesser tarafından tanımlanmıştır. Pulmoner amiloidoz, sistemik amiloidozun bir parçası olabilir. Primer amiloidoz (AL) idiopatik veya plazma hücre diskrazileriyle birlikte bulunabilir. Sekonder amiloidoz (AA) ise kronik inflamasyonun görüldüğü durumlarda (ör: bronşektazi, tüberküloz, kronik infeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar) ortaya çıkabilir. Hereditör amiloidoz veya senil sistemik amiloidoz transtretin birikimine bağlı nadir görülen bir formdur. Her üç sistemik amiloidoz türünde akciğer tutulumu olabilmekle birlikte, bunlar içerisinde tutulum en sık olarak primer amiloidozda (AL) görülmektedir [1-4]. Primer amiloidozda klinik olarak akciğer tutulumu hastaların %10-20'sinde bulunmaktadır [5]. Akciğer tutulumu sistemik hastalığın bir parçası olabilir veya lokalize akciğer amiloidozu olarak görülebilir. Lokalize AL amiloidozda üç farklı pulmoner hastalık formu saptanır; 1. nodüler opasiteler, 2. diffüz opasiteler ve 3. trakeobronşial tutulum. Sistemik AL hastalığında ise 5 farklı pulmoner hastalık formu bildirilmiştir: 1. diffüz interstisyel (alveoler-septal), 2. nodüler, 3. intratorasik ve ekstratorasik adenopati, 4. plevral ve 5. diafragmada amiloid birikimi. Sistemik AL hastalığında plazma hücrelerinden salınan aşırı miktardaki monoklonal immünglobülin hafif-zincirlerinin (lambda veya kappa) yaygın bir şekilde dokularda birikimi söz konusudur, ancak klinik olarak bazı organların tutulumu saptanabilir. Lokalize AL amiloidozda ise bölgesel olarak lezyon etrafındaki plazma hücrelerinden salınan monoklonal proteinlerin amiloid birikimine yol açtığı düşünülmektedir. Monoklonal hafif zincirler dolaşımda saptanmaz veya hedef organ dışında başka bir yerde birikim göstermezler [6,7]. Sistemik AL hastalığında kalp tutulumu sık görülmektedir. Miyokardda biriken amiloid fibrilleri ventrikül hareketlerini bozarak konjestif kalp yetmezliğine ve aritmiye yol açabilir [8]. Sistemik AL hastalığında, kalp ve akciğer tutulumu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Akciğer tutulumu olan hastalarda çoğunlukla kalp tutulumunun bulunduğu ve sağkalımın esas olarak kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [9,10]. Tanı için amiloid birikiminin histolojik olarak gösterilmesi gerekir. Congo kırmızısı ile polarize ışık mikroskopunda yeşil renkte çift kırma özelliğine sahiptir [11]. Radyolojik olarak, nodüller ve diffüz retiküler, retikülonodüler görünüm, trakeobronşial tutulumda ateletazi, hiler ve mediastinal lenfadenopatiler görülebilir [12]. Olgumuzda kardiyak amiloidozun ekokardiografik bulguları saptandı, ardından transbronşial akciğer biyopsi ve cilt biyopsisi ile histopatolojik olarak amiloidoz tanısı konuldu. Kalp, akci-

ğer ve cilt tutulumu olan sistemik amiloidoz olarak değerlendirildi. Hastada kronik inflamasyona neden olabilecek bir hastalık durumunun olmaması ve protein elektroforezinde monoklonal gammopati, immünelektroforezde ise IgG lambda monoklonal gammopatis saptanması nedeniyle primer amiloidoz olarak kabul edildi. Primer amiloidozda, akciğer tutulumu akciğer grafisi, toraks BT ve bronkoskopi ile değerlendirilmelidir. Olgumuzun akciğer grafi bulguları konjestif kalp yetmezliğini destekler özellikteydi. Çekilen toraks BT'de mediastinal lenfadenopati ve orta lobda lokalize konsolidasyon sahası ve ateletazik alanlar saptandı. Bronkopik olarak trakeobronşial hastalığı düşündürülen bulgu saptanmadı. Transbronşial akciğer biyopsi parankimal amiloidoz tanısı konulmasında, alveoler septalar veya damar duvarlarında amiloid birikiminin gösterilmesi için uygun örnek elde edilmesi için uygulanabilen bir tanı yöntemi olarak bildirilmiştir [13]. Transbronşial akciğer biyopsisi ile parankimal amiloidoz tanısı konulan olgumuzda, işlem sırasında amiloidozda sık olarak görülen kanama komplikasyonu olmadı.

Türk Tıp Dizi'nde, akciğer tutulumu saptanan amiloidoz olgu sunumları yer almaktadır. Yükseköl ve ark. tarafından bildirilen ailevi akdeniz ateşine bağlı olduğu düşünülen sekonder sistemik amiloidozu olan olguda böbrek ve akciğer biyopsi ile tanı konulduğu [14], ikinci olgu ise Kazancıoğlu ve ark. tarafından akciğerde milier görünüme neden olan sekonder amiloidoz olarak bildirilmiştir [15]. Canbakan ve ark.'nın yayınladığı akciğer grafisinde yaygın interstisyel ve retikülonodüler infiltratif görünüm saptanan olguda ise primer pulmoner amiloidozis tanısı açık akciğer biyopsisi ile konulmuştur [16]. Eyüboğlu ve ark tarafından kronik böbrek yetmezliği tanısı ile izlenen lenf nodu biyopsileri ile tanı alan konglomere mediastinal lenfadenopati saptanan 3 olgu bildirilmiştir [17]. Ege ve ark. tarafından bilateral diffüz interstisyel infiltrasyon saptanan ve transbronşial akciğer biyopsi ile akciğer tutulumu gösterilen multipl myeloma olgusu kısa bir süre önce yayınlanmıştır [18].

Trakeobronşial amiloidozda bronkopik olarak lazer tedavisi, stent yerleştirilmesi, cerrahi girişimler, hava yolu açıklığının korunması için trakeostomi açılması tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Primer sistemik amiloidozda ise sistemik steroid ve oral melfalan tedavide kullanılabilir. Sistemik tedavilerle hastaların ancak %10-20'sinde klinik yanıt alınabildiği bildirilmektedir. Primer amiloidozda ortalama sağkalım süresi 13 ay ve kalp yetmezliği gelişen olgularda sürenin 16 hafta olduğu bildirilmiştir. Akciğer tutulumu olan primer amiloidozlu hastalar için bildirilen ortalama sağkalım süresi yaklaşık 16 aydır ve çoğunlukla akciğer tutulumu ölüme yol açan esas neden olmamaktadır. Anti-amiloid yeni ilaçların geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi için çalışmalar sürdürülmektedir [9,10]. Hastamıza sistemik steroid ve kolşisinden oluşan antiinflamatuvar tedavi başlanmış, ancak hasta kontrollere gelmediği için takibimizden çıkmıştır.

Sonuç olarak; pulmoner amiloidoz nadir görülmekte ve sıklıkla primer amiloidozun bir organ tutulumu olarak karşımıza çıkmaktadır. Akciğer tutulumu ile kalp tutulumu

birlikteliği arasında olgu serilerinde anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle sistemik amiloidoz olgularında akciğer tutulumu açısından akciğer grafisi, toraks BT ile yapılan değerlendirmeden sonra bronkoskopi yapılması hem trakeobronşial hastalık varlığının değerlendirilmesi hem de tanı konulması için örnekleme yapılmasına olanak sağlamaktadır. Kalp tutulumu hastalığın prognozunu belirleyici olmaktadır ve sistemik tedavilere yanıt yüz güldürücü olmamakla birlikte gelecek için yeni tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and respiratory tract. *Thorax* 1999;54:444-51.
2. Berk JL, O'Regan A, Skinner M. Pulmonary and tracheobronchial amyloidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:155-65.
3. Husby G. Nomenclature and classification of amyloid and amyloidoses. *J Intern Med* 1992;232:511-2.
4. Cordier JF. Pulmonary amyloidosis in hematological disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:502-13.
5. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses: current approaches to diagnosis and treatment. *New Engl J Med* 1997;337:898-909.
6. Thompson PJ, Citron KM. Amyloid and the lower respiratory tract. *Thorax* 1983;38:84-7.
7. Berg AM, Troxler RF, Grillone G, et al. Localized amyloidosis of the larynx: evidence for light chain composition. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:884-9.
8. McCarthy RE, Kasper Ek. A review of the amyloidoses that infiltrate the heart. *Clin Cardiol* 1998;21:547-52.
9. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis: the Mayo clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Int Med* 1996;124:407-13.
10. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Sem Hematol* 1995;32:45-59.
11. Obici L, Perfetti V, Palladini G, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005;1753:11-22.
12. Georgiades CS, Neyman EG, Barish MA, Fishman EK. Amyloidosis: review and CT manifestations. *RadioGraphics* 2004;24:405-16.
13. Kline LR, Dize CA, Ferro TJ, Hansen-Flaschen JH. Diagnosis of pulmonary amyloidosis by transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:191-4.
14. Yüksekol I, Balkan A, Taşan Y, ve ark. Bir pulmoner parankimal amiloidozis olgusu. *Tüberk ve Toraks* 2001;49:489-92.
15. Kazancıoğlu R, Erelel M, Kayacan SM, ve ark. Akciğerde miliyer yayımlı sekonder amiloidoz olgusu. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 2000;63:415-9.
16. Canbakan Öncül S, Soylu B, Pelit A, ve ark. Primer pulmoner amiloidozis: Olgu sunumu. *Patoloji Bülteni* 1998;15:34-6.
17. Eyüboğlu AF, Açıy Ş, Demirhan B. Ender görülen mediastinal lenfadenopati nedeni: amiloidozis. *Solunum* 2000;2:69-72.
18. Ege E, Uzaslan E, Ursavas A, ve ark. Primary pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma. *Tüberk Toraks* 2006;54:65-70.