

## İDYOPATİK AKCİĞER FİBROZİSİ DIŞINDA KALAN İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER

Mustafa Hikmet ÖZHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

### GİRİŞ

Difüz interstisyel akciğer hastalıkları, ATS/ERS dernekleri tarafından 2002 yılında yapılan güncel sınıflandırmaya rağmen halen tanısız ve terminolojik karışıklığını devam ettirmektedir<sup>(1)</sup>. Hastalıkların birçoğunun etyolojisinin bilinmemesi ve benzer klinik ve radyolojik özellikler içermesi bu karmaşıklığı arttırmaktadır. Tanısız yaklaşımda çoğunlukla cerrahi biyopsilerin gerekliliği ise önemli bir zorluk yaratmaktadır<sup>(2-5)</sup>. Bu bölümde idyopatik akciğer fibrozu dışında kalan interstisyel pnömonilerin tanımlaması, sınıflanması, klinik ve radyolojik özellikleri ile tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

### TANIM

İdyopatik interstisyel pnömoniler difüz parankimal akciğer hastalıklarının bir bölümünü oluşturmaktadır. Akciğer parankimi gaz alış-verişinin meydana geldiği en periferik akciğer alanı olup epitel ve endotel hücrelerinin yanı sıra interstisyel destek bölümünden oluşmaktadır. Hem kan yoluna hem de alveol havasına açık olarak bulunması her iki taraftan da gelebilecek zedeleyicilerden etkilenme potansiyelini yaratmaktadır<sup>(6-8)</sup>. Difüz parankimal akciğer hastalıkları son olarak dört ana gruba ayrılmıştır. Bilinen etyolojinin neden olduğu hastalıklar (örneğin bağ doku hastalıkları, ilaçlara bağlı hastalıklar gibi); granülamatöz hastalıklar (örneğin sarkoidoz gibi); nadir gözükten hastalıklar (örneğin lenfanjiyoleyomiyomatoz gibi) ve son olarak idyopatik interstisyel pnömoniler. İlk kez Hamman ve Rich tarafından progresif interstisyel fibrozisi olan dört olgu bildirilmiştir<sup>(9)</sup>. Daha sonraki yıllarda çeşitli araştırmacılar birbirine yakın özellikte sınıflandırmalar yayınlamışlardır. Liebow ve Carrington 1969 yılında ilk sınıflandırmayı

gerçekleştirerek İİP'leri beş gruba ayırmıştır<sup>(10)</sup> Usual interstisyel pnömoni (UIP), bronşiyolitisi obliterans interstisyel pnömoni ve difüz alveoler hasar (DAD), deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP), lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) ve dev hücreli interstisyel pnömoni. Katzenstein ve Myers ise 1998 yılında yayınladıkları derleme ile İİP sınıflamasında daha güncel bir değerlendirme yaparak histopatolojik yaklaşımı ön plana geçirmişlerdir<sup>(11)</sup>. Bu sınıflamada inflamasyon ve fibrozisin akciğerdeki dağılım paterni, inflamasyonun ve fibroblastik proliferasyonun yaygınlığı, alveoler makrofajların birikim derecesi ve bal peteği akciğeri bulgularının ve hyalen membranların varlığı ön plana çıkarılmıştır. Klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak diğer interstisyel pnömonilerden oldukça net bir şekilde ayrılabilen UIP veya IPF dışlandıktırde bu grupta bulunan altı diğer klinik antite ATS ve ERS derneklerinin en son 2002 yılında yayınladıkları ortak fikir birliği raporunda sınıflandırılmıştır. Bu raporda, altı klinik antite ve histopatolojik özellikleri tanımlanmıştır. Görülme sıklığına göre İİP'ler idyopatik pulmoner fibroz (IPF; %47-64), non-spesifik interstisyel pnömoni (NSIP; %14-36), solunumsal bronşiolit ilişkili interstisyel pnömoni/Deskuamatif interstisyel pnömoni (RB-ILD; %10-17), kriptojenik organize pnömoni (COP; %4-12), akut interstisyel pnömoni (AIP; %2) ve lenfositik interstisyel pnömoni (LIP; %1) olarak sınıflandırılmaktadır.

Bu derlemede, idyopatik akciğer fibrozisi, bağ doku hastalıklarının akciğer tutuluşu pulmoner vaskülitler, alveoler proteinoz, difüz alveoler hemoraji gibi hastalıklardan bahsedilmeyecektir.

### NONSPEŞİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİ

Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni ilk kez 1994 yılında

Katzenstein ve Fiorelli tarafından hiçbir histopatolojik patterne tam olarak uymayan İİP hastaları için kullanılmış bir tanıdır<sup>(12)</sup>. Daha önceleri NSİP UIP'nin erken dönemleri veya hüresel tipi olarak düşünülen bir hastalık olarak tanımlanmaktaydı. Nonspesifik intersiyel pnömoni daha çok idyopatik olmayan örneğin kollajen doku hastalıklarının akciğer tutulumu olan veya hipersensitivite pnömonili olgulardan alınan biyopsilerde gözlenmektedir. Bu nedenle NSİP idyopatik bir pnömoniden çok bilinen bir hasarlanmaya karşı oluşan bir akciğer cevabı olarak düşünülmüştür<sup>(13,14)</sup>. Katzenstein ve Fiorelli'nin serisindeki patolojik NSİP tanısı alan olguların %39'unda yandaş bir hastalık tablosu saptanmıştır. Bazen NSİP ileride oluşacak bir kollajen doku hastalığının ön belirtisi olarak ortaya çıkabilir<sup>(15)</sup>. Bu nedenle, etyolojisi bilinmeyen NSİP olgularının serolojik göstergeçlerle uzun süreli takibi önerilmektedir<sup>(16)</sup>.

Önceden UIP/IPF olarak tanımlanmış bir grup olgunun tedaviye verdiği olumlu yanıt ve lenfositik inflamasyon özellikleri geriye dönük incelemelerle aslında NSİP olarak tanımlanmasına yol açmıştır<sup>(17)</sup>. Ancak NSİP ile uyumlu histopatolojik özellikler İPF hastalarından alınan örneklerde de tanımlanmaktadır. Nonspesifik intersiyel pnömoninin İPF'nin erken, hüresel ve inaktif bir dönemi yansıtmasından çok ayrı bir antite olduğu ve hastalığın ilerleyerek İPF şekline dönüşebildiği görüşü kabul görmektedir<sup>(18)</sup>. Ancak NSİP ve İPF arasındaki ilişki konusunda ileri araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. NSİP olgularında üç histolojik farklı antite saptanabilir. İnflamasyonun ön planda olduğu sellüler tip, fibrozisin ön planda olduğu fibrotik tip ve her iki özelliğin de bulunduğu mikst tip.

Nonspesifik intersiyel pnömoni tanısı İPF hasta grubuna göre daha genç olgularda konulmaktadır. Ortalama 40-50 yaş grubunda daha sık görülmekte ve kadınlar görece olarak daha fazla etkilenmektedir. Sigara kullanımı ile ilişkisi gösterilmemiştir<sup>(19)</sup>.

Nonspesifik intersiyel pnömoni subakut dispne ve kuru öksürük şikayetleri ile başlar. Nadiren subfebril ateş olabilir. Çomak parmak olguların %10'unda bulunur. Semptomlar genellikle tanıdan 18-31 ay öncesinden başlamış olur. Ancak 6 ay gibi kısa bir süre içinde de semptomlar oluşabilir. Nonspesifik intersiyel pnömoni olgularının bir kısmında ANA ve RF gibi romatolojik göstergeler düşük titrajda da

olsa pozitif olarak saptanabilir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında lenfosit hakimiyeti olguların yarısında mevcuttur. Diğer intersiyel hastalıklarda olduğu gibi solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern, düşük karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) ve arteriyel hipoksemi saptanır. Bronkoalveoler lavaj sıvısı lenfosit hakimiyeti SFT ve YRBT bulguları ile birleştirildiğinde tanının doğru konma olasılığı artar<sup>(20,21)</sup>.

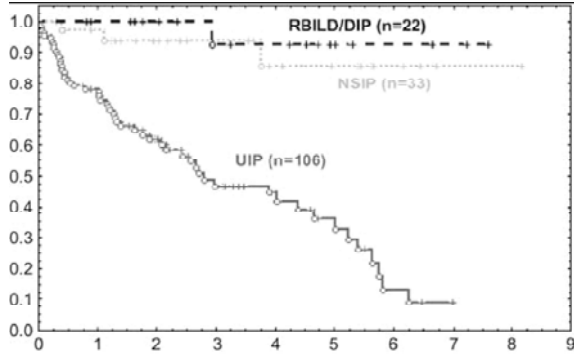
Akciğer grafisinde en sık izlenen patern daha fazla alt zonların tutulduğu yama tarzı dansitelerin varlığıdır. Retiküler tutulum daha nadirdir. YRBT'de en belirgin tutulum buzlu cam görüntüsüdür ve olguların 1/3'de bu görüntü tek radyolojik bulgudur. Genellikle simetrik, bilateral ve subplevral alanda yoğunlaşmıştır. Lineer ve retiküler dansiteler de izlenebilir<sup>(22)</sup>. Bal peteği akciğeri bulguları daha nadirdir ve fibrotik NSİP olgularında izlenir. İdyopatik pulmoner fibroz ile ayrımı zordur ve bu olgularda ancak histopatolojik örnekleme ile NSİP/UIP ayrımı yapılabilir.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları diğer intersiyel pnömoniler ile karşılaştırılabilir. Deneyimli radyologların YRBT ile NSİP tanı koymadaki duyarlılık ve özgüllüğü bir çalışmada sırası ile %70 ve %63 olarak bulunmuştur<sup>(23)</sup>. En sık olarak DIP bulguları ile karşılabilmektedir.

Histopatolojik olarak NSİP tanısı daha çok diğer intersiyel akciğer patolojilerin dışlanması ile konmaktadır. Akciğer örneklerinde inflamasyon ile fibrozis bulguları uniform olarak birlikte bulunurlar. Bu özellik NSİP histopatolojik tanısı için önem taşıyan bir özelliktir. Usual intersiyel pnömonide izlenen heterojen dağılım genellikle NSİP'de izlenmez. İnflamasyonun daha belirgin olduğu ve alveoler septaların başlıca lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltre olduğu patolojik bulgular hüresel (sellüler) NSİP'i tanımlar<sup>(24)</sup>. Hüresel dağılımın geri planda olduğu ve fibrozisin belirgin olduğu patolojik örnekler ise fibrotik NSİP olarak isimlendirilir. Granülom yapıları veya fokal organize pnömoni alanları ender olarak bulunabilir. Fibrotik NSİP ile UIP olgularını birbirinden ayırmak zordur. Ayırıcı tanıda hipersensitivite pnömonisi, eozinofilik pnömoni, organize pnömoni, DIP ve diffüz alveoler hasarın ileri dönemleri göz önünde tutulmalıdır<sup>(25,26)</sup>.

Hastalığın seyri İPF'ye göre daha iyidir ve fibrozisin derecesine bağlıdır (Şekil 1). Ancak fibrotik NSİP

olgularında mortalite %11 ile 68 arasında değişmektedir. Tam düzelleme olabileceği gibi zaman içinde nöksler de gözlemlenebilir (27).



**Şekil 1:** İdyopatik pulmoner fibroz ve nonspesifik interstisyel pnömoni olgularının mortalitesi (Kaplan-Meier eğrisi)

### KRİPTOJENİK ORGANİZE PNÖMONİ (COP)

Bir çok hastalığın seyri sırasında akciğer dokusunda organize pnömoni alanları saptanabilir<sup>(28-30)</sup>. Sıklıkla enfeksiyonlar sonrasında, ilaçlara bağlı akciğer hastalıkları sırasında, transplantasyon ve tekrarlayan aspirasyonlar sonrasında akciğer biyopsilerinde organize pnömoni alanları tarif edilmektedir. Malign akciğer hastalığı ve diğer idyopatik interstisyel hastalıklara da eşlik eden bir bulgu olarak bulunabilir. İlk defa 1983 yılında Davidson herhangi eşlik eden klinik tablonun bulunmadığı olgularda izole organize pnömoniyi tarif etmiş ve daha sonraki yıllarda Epler tarafından konulan bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) isimi oldukça sık olarak kullanılmıştır<sup>(28,29)</sup>. ATS/ERS fikirbirliği raporu ise bu klinik antiteyi kriptojenik organize pnömoni olarak isimlendirmiştir ve idyopatik natürü ve alveoler septaya hücrel infiltrasyon gibi özellikleri ile interstisyel akciğer hastalıkları içinde yer almıştır.

Hasta profilinde dikkati çeken özellikler orta yaş grubundaki (ort yaş 55) sigara içmeyen olgulardır. Diğer İİP'lere göre daha kısa bir semptom süresi (ort 3 aydan kısa) mevcuttur. Non-produktif öksürük ve dispne en sık semptomlar olup, hastalar tanı öncesi antibiyotik kullanmayı gerektirecek şüpheli solunum yolu enfeksiyonu tanımlar. Kriptojenik organize pnömoni tanılı hastalar kilo kaybı, sub-febril ateş, terleme gibi semptomlar bulunabilir. C-Reaktif protein ve sedimentasyon yüksekliği olabilir<sup>(31)</sup>.

Lokalize veya yaygın ince raller, SFT de restriktif pattern ve düşük DLCO bulunabilir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında total lenfosit sayısı artmış, sıklıkla %40 oranının üzerine çıkmıştır. CD4/CD8 oranı azalmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde nötrofil ve eozinofillere de rastlanabilir. Eozinofil sayısının belirginleşmesi eşlik eden bir eozinofilik hastalığın varlığını düşündürmelidir<sup>(32)</sup>.

Akciğer grafisinde tek taraflı veya çift taraflı konsolidasyon alanları en tipik radyolojik bulgudur. Bu dansiteler yama şeklinde yerleşim gösterir. Daha nadir radyolojik görünümüler subplevral konsolidasyonlar, retiküler dansiteler ve nodüllerdir. Akciğer volümleri hastaların 3/4'de normaldir, diğer kısmında ise azalmıştır. YRBT bulgusu olarak en sık alt zonların peribronşial ve subplevral alanlarını tutan konsolidasyon alanları izlenir. Hava bronkogramı içeren bu alanlara ayrıca buzlu cam görüntüsü ve nodüller de eşlik edebilir. Silendirik bronşektatik genişlemeler izlenebilir. Hastaların %15'inde boyutları 1cm'in üstünde büyük nodüller izlenebilir. Bu nodüller genellikle hava bronkogramı içerir ve kenarları düzensizdir. Daha nadir olarak plevral kalınlaşma ve sıvı, parankimal atelektatik bantlar izlenebilir<sup>(33)</sup>. Bu radyolojik görüntüler başta alveoler hücreli karsinom, tüberküloz ve non-tüberküloz mikobakteri enfeksiyonları, vaskülitler ve lenfoma olmak üzere birçok hastalık bulgusuna benzerlik gösterir. Subplevral tutulumun daha yoğun izlendiği COP olguları eozinofilik pnömoni ile karışabilir. Nodüler yapıların yoğun izlendiği hastalar ise lenfoma, metastatik karsinomlar ile ayırıcı tanı gerekliliğini yaratır. Genellikle transbronşiyal biyopsiler ile bahsi geçen tanıları dışlanabilir. Buzlu cam görüntüsünün izlendiği hastalarda ise LİP ve DİP düşünülebilir. Ancak tutulumun subplevral ve peribronşial olma özelliği COP'yi destekler.

Histopatolojik olarak en belirgin bulgu alveoler kanallar ve alveol içine doğru gelişen organize pnömoni alanlarının varlığıdır. Bazı biyopsilerde bronşiyoller içine doğru büyüyen intralüminal polip yapıları saptanabilir. Bütün patolojik değişiklikler küçük havayolları merkezlidir ve oluşan konnektif doku artışının yaşı benzerdir. Akciğer dokusunun yapısı korunmakla birlikte tip II epitel hücre metaplazisi, inflamatuvar infiltrasyon ve alveoler makrofaj sayısında artma izlenir. Histopatolojik olarak diğer idyopatik pnömoniler ile karışabilir<sup>(34)</sup>.

Hastalığın seyrinde oral steroid tedavisi ile tam rezolüsyon kolaylıkla sağlanır. Spontan gerilemeler ve tam rezolüsyonlar da izlenebilir. Ancak steroid dozunun azaltılması (<15mg/g) veya kesilmesi sonrasında nüksler sıktır. Nüksler genellikle ilk 3 ay içinde gerçekleştiği için uzun süreli (>6 ay) tedaviler gereklidir<sup>(35)</sup>.

## **DESKUAMATİF İNTERSTİYEL PNÖMONİ (DİP)**

İlk olarak epitel hücrelerinin deskuamasyonu ile karakterize bir hastalık şeklinde tanımlandığı için DİP adı verilmiş olan bu hastalık daha sonraki yıllarda alveoler makrofajların intersiyel alandaki yoğunlaşması ile karakterize olduğu anlaşılarak adının alveoler makrofaj pnömonisi olarak değiştirilmesi tartışılmıştır. DİP sigara kullanımı ile sıkı bir ilişkisi tanımlanmış hastalık olup tanı alan hastaların %90'nından fazlasının sigara içen veya içmiş olgulardan oluşmaktadır. Hastaların diğer bir bölümünü ise konnektif doku hastalığı bulunanlar ve inhalasyon yolu ile irritanlara maruz kalanlar oluşturmaktadır<sup>(36)</sup>. Respiratuvar bronşiolit ile ilişkili intersiyel akciğer hastalığı (RB-İAH) ile çok benzer yönünün olması nedeniyle birçok yazar DİP'yi RB-İAH'nın son dönemi olarak yorumlamaktadır.

Hastalık 3. ila 5. dekatlardaki hastalarda (ortalama 40 yaş) ve erkeklerde (E:K=2:1) daha sık izlenmektedir. Erkek dominansının sigara kullanımının sıklığı ile de ilişkisi olabilir. Çocuklarda nadir olarak izlenebilir ancak çocuk formunun benzer özelliklere sahip başka bir hastalık olması tartışılmaktadır. Semptomlar sinsi başlangıçlıdır ve öksürük ve dispne şeklindedir. Hastaların yarısında çomak parmak ve inspiratuvar ince raller bulunur<sup>(37)</sup>.

Akciğer grafisinde eğer amfizem gibi sigara ile bağlantılı başka bir obstrüktif hastalık gelişmemiş ise volümlerin azaldığı ve bibaziler buzlu cam manzarası ve opasiteler izlenir. Ancak akciğer grafisi bulguları hastalığın ayırıcı tanısında yetersiz kalmaktadır. Biyopsi ile tanı konan hastaların %3-22'sinde grafi normal olarak rapor edilmiştir. Buzlu cam manzarası ve opasiteler alt zonlar ve periferik yerleşim özelliğini göstermektedir. BT bulgularına göre buzlu cam %73 olguda alt zonda; %59'unda periferik ve %23'de ise yama tarzı opasiteler bildirilmiştir. Lezyonların akciğer içindeki dağılımı uniform

ve diffüz olabilir. Düzensiz çizgisel dansiteler ve retiküler pattern hastaların yarısından fazlasında izlenebilir. Bal peteği akciğeri daha nadir olarak bulunur, periferi tutar ve bulunur ise UIP'ye görece sınırlıdır<sup>(38)</sup>.

Histopatolojik olarak en çarpıcı bulgu alveoler alanların pigmentli makrofajlar ile dolu olmasıdır. Alveoler septalarda inflamasyon ve minimal fibrozis izlenebilir. Mikroskopi alanlarında bu bulgular akciğer içinde uniform ve difüz olarak dağılım göstermektedir. Bu özellik klinik olarak benzer özelliklere sahip diğer intersiyel pnömonilerden (özellikle RB-İAH) ayırımında önem taşımaktadır. Bal peteği değişiklikleri ya yoktur ya da az bir alanda izlenmektedir<sup>(39)</sup>.

Sigara kullanımına bağlı amfizematöz değişiklikler de çoğunlukla bulunmaktadır. Patolojik ayırıcı tanıda sigara içenlerde izlenen non-spesifik alveoler makrofaj birikimi alanları ile tanımlanan DİP-benzeri tablo yer almaktadır. Bu lezyonların fokal olması DİP ile farkı yaratmaktadır. Sigara içen ve diğer idyopatik pnömonilere sahip olgular ile eozinofilik pnömoni, alveoler hasar gibi hastalığı bulunanlarda tanı karmaşası yaşanabilir.

Hastalığın seyrinde en önemli faktör sigaranın bırakılmasıdır. Sadece sigarayı bırakan ve başka tedavi görmeyen olguların yaklaşık 1/3'ü spontan düzelebilmektedir. Steroid tedavisi alan olguların büyük bölümü stabil kalmakta veya düzelmektedir. Steroid tedavisine rağmen 1/4 olguda progresyon ve fibrozis izlenebilir. Diğer immün baskılayıcı tedavilerin rolü henüz bilinmemektedir. Hastalığın kontrolünün sağlanamadığı hastalarda ortalama yaşam süresi 12 yıl olarak belirlenmiştir. Geç nüksler ve transplantasyon sonrası rekkürensler izlenebilir<sup>(40)</sup>.

## **RESPIRATUVAR BRONŞİYOLİT İLE İLİŞKİLİ AKCİĞER HASTALIĞI (RB-İAH)**

Bronşiyolit birçok nedenle oluşan küçük havayolu hastalığının ortak adlandırılmasıdır. Çoğunlukla sigara içenlerde, sıklıkla enfeksiyonlara ve irritan maddelere maruziyet sonrası oluşur. Transplantasyon sonrası doku reddi hastalığı, bağ doku hastalıklarının tutulumu ve ilaçlara bağlı gelişen akciğer hastalıklarının seyri sırasında da bronşiyoller tutulabilir. Respiratuvar bronşiyolit ise sigara içen genç bireylerin otopsisinde tanımlanmıştır ve "sigara bronşiyoliti"

olarak da isimlendirilmiştir. Bu tablo genellikle semptomsuzdur ve interstisyel akciğer hastalığı bulguları mevcut değildir. Bronşiyolit dışında komşu alveol içinde de bazı inflamatuvar değişiklikler izlenebilir. Myers ve ark 1987 yılında respiratuvar bronşiyolit ile birlikte semptomatik interstisyel akciğer hastalığı birlikteliğini tanımlamıştır<sup>(41)</sup>. Bu klinik antite tamamen sigara içenlerde görülmekte ve başta UIP olmak üzere diğer idyopatik pnömonilerle karışabilmektedir.

Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili akciğer hastalığı pigmente makrofajların solunumsal bronşiyollerde ve komşu alveoler alanlarda bulunması ve minimal inflamatuvar değişiklikler ile karakterizedir. Peribronşiyoller alandaki alveoler septalarda hafif kalınlaşma bulunabilir ancak fibrozis yoktur. Deskuamatif interstisyel pnömoni ile RB-İAH arasındaki histopatolojik ayırımı belirleyen inflamatuvar olayların genişliği ve etkilediği alandır. Deskuamatif interstisyel pnömonide inflamasyon makrofaj birikimi alveol içinde iken RB-İAH'da solunumsal bronşiyoller içinde sınırlıdır. Bu yönüyle DİP'nin erken dönemi veya hafif şekli olarak tanımlanmaktadır. Hastaların tümü yoğun sigara içen veya içmiş olgulardan oluşmaktadır. Hastalık ortalama 30 paket/yıl sigara kullanma ile ilişkilidir<sup>(42)</sup>.

Hastalık 40-50 yaş arasında başlar ve UIP'ye göre daha genç olguları etkiler. Erkek olgularda nispeten daha sık izlenir. Olgular öksürük ve dispne şikayeti ile başvururlar. Semptomlar siliktir ve akciğer oskültasyonunda ince raller duyulur. Solunum fonksiyon testlerinde genellikle hafif-orta derecede mikst patern (obstrüktif+restriktif bozukluk) izlenir. Difüzyon kapasitesinde azalma bazı olgularda izlenirken akciğer volümlerinde artma veya azalma saptanabilir<sup>(43)</sup>.

Akciğer grafisi olguların 1/4'ünde normal bulunurken en sık rastlanan patoloji ince retiküler ve retikülnodüler dansitelerdir. UIP'den ayrılan en önemli özelliği bal peteği akciğeri bulgularının olmamasıdır. Periferik bronşiyollerde duvar kalınlaşmaları saptanabilir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide buzlu cam görüntüsü dışında sentrilobüler küçük nodüller de izlenebilir. Sigara ile oluşan amfizem alanları ve hava hapsine bağlı gelişen parlak alanlar görülür. Buzlu cam görüntüsünün sigara ile ilişkili alveolitisi, nodüllerin ise bronşiyoliti yansıttığı belirtilmektedir.

Bronkoalveoler lavaj örneklerinde tipik olarak içerisinde sarı, kahverengi ve siyah inklüzyon maddelerinin bulunduğu makrofaj hakimiyeti söz konusudur. Bu tip makrofajlar yoğun sigara içen kişilerde de

görülebilir. Nötrofil sayısı da artmıştır<sup>(44)</sup>.

Hastalığın seyri sigaranın bırakılması ile ilişkilidir. Sigara bırakıldıktan sonra hastalık geriler veya stabil kalır. Sınırlı sayıdaki bir olgu grubunda hastalık ilerlese de RB-İAH bağlı ölüm bildirilmemiştir. İlerleyici fibrozis bu hastalıkta gelişmez. Steroid kullanımı ile ilgili yeterli bilgi olmamasına rağmen birkaç olgu sunumunda steroidin pozitif etkilerinden bahsedilmektedir. Ancak bu olguların DİP olma olasılığı da mevcuttur. Tedavide sigara alışkanlığının terk edilmesi en önemli rolü oynamaktadır.

Respiratuvar bronşiyolit ile ilişkili akciğer hastalığı ile DİP'nin klinik, radyolojik ve histopatolojik benzerliklerinin çok fazla olması nedeni ile bu iki hastalığı "sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı" olarak isimlendirmek te mümkündür.

## AKUT İNTERSTİSYEL PNÖMONİ (AİP)

Şu ana kadar bahsi geçen idyopatik pnömoniler küçük farklılıklar dışında benzer klinik, radyolojik ve histolojik özellikler göstermekteydi. Ancak AİP progresif seyretmesi ve histolojik özelliklerinin farklı olması ile diğerlerinden oldukça değişik bir antite olmasına rağmen difüz interstisyel pnömoniler grubu içinde yer almaktadır. AİP histopatolojik olarak difüz alveoler hasarın progresif bir formu olarak kabul edilir ve sepsis ile oluşan ARDS'nin patolojisine benzerlik gösterir. Ancak AİP etyolojisi bilinmeyen idyopatik formlar için kullanılan bir terimdir. Akut interstisyel pnömoni herhangi bir yaş grubunu daha sık tutmaz ve cinsiyet farklılığı gösterilmemiştir. Sigara kullanımı ile ilişkili değildir. Klinik olarak hastalar virütik enfeksiyon benzeri semptomların bulunduğu prodromal bir dönem tanımlamaktadır. Miyalji, artralji, ateş, terleme ve halsizlik gibi semptomlar hastalığın başlamasından ortalama 3 hafta öncesinden başlar. Daha sonra şiddetlenen dispne ile birlikte alveoler konsolidasyon ve yoğun ince raller duyulmaya başlar. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif bozukluk ve ciddi difüzyon kapasitesi azalması belirir<sup>(45)</sup>. Erken

dönemde hipoksi ve solunum yetmezliği oluşur ve hipoksi oksijen tedavisine refrakterdir. Bu klinik tablo ARDS'nin tanımına uyan parametrelerle örtüşmektedir. Belirgin bir nedene bağlanamayan ARDS olguları, difüz alveoler hasara neden olan ilaç reaksiyonları veya kollajen doku hastalıklarının seyrinden farklı değildir.

Akciğer grafisinde bilateral konsolidasyon ve hava bronkogramları izlenir. Akciğer içinde dağılım yamalar tarzındadır ve sinüsler korunmuştur. Kalp gölgesi ve pedikülü normal olup intersiyel kalınlaşmalar ve septal çizgiler bulunmaz. Plevral sıvı nadirdir. BAL sıvısında total hücre sayısında, nötrofil ve lenfosit oranlarında artış, eritrositler ve hyalen membranlar saptanabilir. Akciğer volümleri korunmuştur<sup>(46)</sup>.

Bilgisayarlı tomografide yaygın buzlu cam manzarası, bronşiyal genişleme ve parankimal distorsiyonlar söz konusudur. Hastalığın erken dönemlerinde konsolidasyon ön plandadır ve akciğerin dependan bölgelerinde yoğunlaşır. Kronik faza geçtikçe distorsiyonlar ve traksiyon bronşektazileri oluşur. Konsolidasyonların yerini buzlu cam alanları ve kistik değişiklikler almaya başlar.

İyileşen hastalarda buzlu cam alanları düzeler, akciğer volümleri azalırken kistik boşluklar, retiküler bozukluklar ve parlak akciğer alanları (hipoate-nüasyon) oluşur. Radyolojik ayırıcı tanıda benzer özelliklere sahip ARDS'den ayırmak zordur. ARDS'ye göre daha simetrik ve alt zon yoğunluklu bir dağılım vardır. Alveoler hemoraji sendromu, bronkoalveoler hücreli karsinom, hidrostatik ödem ve pnömosistis enfeksiyonu gibi tablolar göz önünde tutulmalıdır. Histopatolojik olarak AİP difüz alveoler hasarlanma ile karakterizedir. Hasarlanmanın yaşı ile farklı patolojik bulgular izlenebilir. Erken hasarlanma döneminde eksüdasyon ve ödem ile birlikte hyalen membran oluşumları ve inflamatuvar hücre birikimi saptanır. Hasarın organizasyonu ile birlikte alveoler septalarda fibroblastik aktivite ve tip II pnömosit proliferasyonu oluşur. Küçük ve orta büyüklükteki arteriyollerde trombus formasyonu siktir. Hastalığın gerilemesi ile birlikte tam olarak iyileşme olabileceği gibi son dönem bal peteği akciğerine doğru gidiş de olabilir<sup>(47)</sup>.

Histopatolojik ayırıcı tanıda hyalen membranların varlığı difüz alveoler hasarlanma için önemli bir ipucu oluşturur ve UIP ve diğer idyopatik pnömoniler-

den ayırımını sağlar. Ancak erken dönemde alınmış olan biyopsilerde hyalen membranların henüz oluşmadığı akılda tutulmalıdır. Biyopsi örneklerinde granülomların, viral inklüzyon cisimlerinin, nekrozun ve abse formasyonlarının izlenmesi enfeksiyonları düşündürür. Bu yönde özel boyamaların yapılabildiği spesifik enfeksiyonlar dışlanmalıdır.

Akut intersiyel pnömoni yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Etkili bir tedavi yöntemi yoktur ve yayınlanan serilerde mortalite %50'ye kadar yükselmektedir<sup>(48)</sup>.

### LENFOİD İNTERSTİSYEL PNÖMONİ (LİP)

İntersiyel pnömonilerden farklı olarak yoğun lenfosit birikiminin izlendiği olgular ilk defa Liebow ve Carrington tarafından 1969 yılında tanımlanmıştır<sup>(49)</sup>. Bazı yazarlar tarafından intersiyel pnömoniden çok akciğerin lenfoproliferatif bir hastalığı olarak kabul edilmiştir. Olguların lenfomaya ilerlemeleri nedeni ile premalign bir hastalık olarak yorumlanmıştır. Ancak günümüzde immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalarla reaktif ve malign kökenli hücrelerin ayırımının yapılabilmesi ile gerçek LİP olgularını tanımlamak mümkün olmuştur. Bugün için LİP akciğerin difüz lenfoid hiperplazisinin bir varyantı olarak kabul edilmektedir<sup>(50)</sup>. Bu grupta bulunan diğer bir klinik antite olan folliküler bronşiyolit lenfoid dokunun bronş ve bronşoller çevresinde toplanması ve germinal alanlar oluşturması ile karakterizedir.

Lenfoid intersiyel pnömoni oldukça nadir gözükken bir hastalık olup intersiyel pnömonilerin %1'ni oluşturur. Ayrıca LİP olarak tanımlanmış olguların bazılarının geriye dönük incelemelerinde hücresel NSİP tanısına dönüştüğü bildirilmektedir. Lenfoid intersiyel pnömoni kadınlarda görece daha sık rastlanan bir hastalık olup herhangi bir yaşta başlayabilir. Olguların ortalama yaşı 50 civarındadır. Hastalığın başlangıcı yavaş olup öksürük ve dispne 2-3 yıllık bir sürede gittikçe artarak belirginleşir. Ateş, göğüs ağrısı, artralji ve kilo kaybı siktir. Fizik bakıda ince raller ilerlemiş olgularda bulunabilir. Lenf bezi palpasyonu dikkatli yapılmalıdır. Özellikle Sjögren sendromu olan olgularda sık olarak lenf bezi saptanır. İdyopatik LİP'in son derece nadir olması nedeni ile LİP düşünülen olgular yandaş

hastalıklar ve immün yetmezlik sendromları açısından dikkatli araştırılmalıdır. İlimli anemi ve poliklonal gamopatiler %75 olguda saptanabilir. Bu durumda lenfoproliferatif malignitenin olasılığı artmış olur. Lenfoid interstisyel pnömoni saptanan olgularda bir dizi yandaş hastalık sıklıkla bulunur. Bunlar, Sjögren sendromu, otoimmün hemolitik anemi, Hashimoto's hastalığı, romatoid artrit, primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit, myastenia gravis ve AIDS gibi ağır immün yetmezlik sendromlarıdır. Hastalık genellikle bu tanıları alan hastaların ayrıntılı incelenmesi sırasında yakalanır<sup>(51)</sup>.

Akciğer grafisinde iki farklı patern saptanabilir. Bilateral bazal alanları tutan konsolidasyon ve bal peteği akciğeri özelliklerini içeren difüz patern, BT'de buzlu cam görüntüsü en sık rastlanan radyolojik bulgu olmakla beraber retiküler dansiteler %50 olguda, perivasküler kist ve bal peteği bulguları ve nodüller değişik sıklıkla izlenebilir<sup>(52)</sup>.

Patolojik incelemede akciğer dokusunda yoğun lenfoid birikim saptanır. Lenfositler, plazma hücreleri ve histiyositler tip II hücre hiperplazisi ve alveoler makrofajların artışı ile beraberdir. Alveoler septalarda tutulum yoğunlaşmıştır. Germinal merkezler içeren lenfoid folliküller özellikle pulmoner lenfatikler civarında bulunabilir. Akciğer dokusunda bal peteği görünüm alanları ve granülomlarda patolojik bulgulara eşlik edebilir. Histopatolojik olarak en sık karıştığı hastalık lenfomalar ve MALT gibi lenfoma benzeri lenfositler hastalıklarıdır<sup>(53)</sup>.

Tedavi konusunda bilgiler sınırlı olmakla beraber steroid en sık kullanılan ajandır. Hastaların büyük bölümünde hastalığı kontrol altına alarak düzelleme sağlarken olguların 1/3'ünde progresif fibrozis meydana gelir. Bu tanıyı alan hastaların yukarıda belirtilen eşlik eden hastalıklar yönünden ayrıntılı incelenmesi gerekir. Hastalığın prognozu eşlik eden hastalıkların varlığı ile değişmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA et al. American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277-304.
2. Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BH,

- Flint A, Lynch JP III. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. Chest 1995; 108:109-115.
3. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. Radiology 1997; 205:229-234.
4. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwarz DA, King TE, Lynch J, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:193-6.
5. Müller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. Radiographics 1997; 17:1016-22.
6. Martinet Y, Haslam PL, Turner-Warwick M. Clinical significance of circulating immune complexes in "lone" cryptogenic fibrosing alveolitis and those with associated connective tissue disorders. Clin Allergy 1984; 14:491-7.
7. Hubbard R, Venn A, Smith C, Cooper M, Johnston I, Britton J. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:743-7.
8. Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. Br Med J 1990; 301:1015-7.
9. King TEJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Schwarz MI, King TEJ, editors. Interstitial lung disease, 2nd edition. Chapter 15. St. Louis, MO: Mosby YearBook; 1993;367-403.
10. Liebow AA, Carrington CB. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, LeMay M, editors. Frontiers of pulmonary radiology, 1st edition. New York: Grune & Stratton; 1969;102-141.
11. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1301-15.
12. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. Am J Surg Pathol 1994; 18:136-47.
13. Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia: nobody said it's perfect. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164:1553-4.
14. Nagai S, Handa T, Tabuena R, Kitaichi M, Izumi T. Nonspecific interstitial pneumonia: a real clinical entity? Clin Chest Med 2004; 25:705-15.
15. Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and Natural History of the Idiopathic Interstitial Pneumonias Proc Am Thorac Soc 2006; 3:285-92.
16. Erdoğan Y, Turay ÜY. İdiyopatik interstisyel pnömoniler. Difüz parankimal akciğer hastalıkları. Ed:Erdoğan Y, Samurkaşoğlu

- B. Mesut Matbaacılık San 2004;1-45
17. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1286-93.
  18. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J* 1998;12:1010-9.
  19. Nagai S, Kitaichi M, Izumi T. Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:256-60.
  20. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, et al. Idiopathic Interstitial Pneumonia What Is the Effect of a Multidisciplinary Approach to Diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 904-10.
  21. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58:143-8.
  22. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD, Nicholson AG, Wells AU, Ryu JH, Midthun DE, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000;217:701-5.
  23. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004;125:522-6.
  24. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722-1727
  25. Sattler F, Nichols L, Hirano L, Hiti A, Hofman F, Hughlett C, et al. Nonspecific interstitial pneumonitis mimicking *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:912-7.
  26. Griffiths MH, Miller RF, Semple SJ. Interstitial pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thorax* 1995;50:1141-6.
  27. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003;58:143-8.
  28. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-8.
  29. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Q J Med* 1983;207:382-94.
  30. Katzenstein A, Myers J, Prophet W, Corley LJ, Shin M. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia: a comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:373-81.
  31. Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, Zompatori M, Burzi M, Schiattone ML. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur Respir J* 1996;9:2513-6.
  32. Haviv YS, Breuer R, Svirj S, Libson E, Safadi R. CT-guided biopsy of peripheral lung lesions associated with BOOP. *Eur J Med Res* 1997;2:44-6.
  33. King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 1992;102:8-13.
  34. Cohen AJ, King TE Jr, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1670-5.
  35. Cordier JF, Loire R, Brune J. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989;96:999-1004.
  36. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-9.
  37. Gaensler EA, Goff AM, Prowse CM. Desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1966;274:113-28.
  38. Feigin DS, Friedman PJ. Chest radiography in desquamative interstitial pneumonitis: a review of 37 patients. *Am J Roentgenol* 1980;134:91-9.
  39. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Muller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993;187:787-90.
  40. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298:801-9.
  41. King TE Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993;14:693-8.
  42. Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999;54:1009-14.
  43. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-80.
  44. Myers JL, Veal CF. Respiratory bronchiolitis causing interstitial



- lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:880-4.
45. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, Young DA, Cherniack RM, King TE Jr, Schwarz MI. Acute Interstitial Pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:369-78.
  46. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412-8.
  47. Desai SR, Wells AU, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term followup. *Radiology* 1999;210:29-35.
  48. Tomaszefski JFJ. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990;11:593-619.
  49. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, Hansell DM, du Bois RM, Sheppard MN, Isaacson PG, Corrin B. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995;26:405-12.
  50. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Lazarus AA, Wehunt WD. Lymphoid interstitial pneumonitis: clinicopathologic and immunopathologic findings in 18 patients. *Pathology* 1987;19:178-85.
  51. Grieco MH, Chinoy-Acharya P. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:952-5.
  52. Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, Honda O, Nakamura H. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999;212:567-72.
  53. Teruya-Feldstein J, Temeck BK, Sloas MM, Kingma DW, Raffeld M, Pass HI, et al. Pulmonary malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) arising in a pediatric HIVpositive patient. *Am J Surg Pathol* 1995;19:357-63.