

Sigara ile İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Smoking-related Interstitial Lung Diseases

Oğuzhan Okutan, Tayfun Çalışkan

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

ÖZET

Halen dünyada bir milyardan fazla sigara içen insan bulunmaktadır. Türkiye'de sigara içme oranı 2009 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yetişkinlerde (>15 yaş) %31, 25-44 yaş grubundaysa %40'tır. Sigara en sık rastlanılan sekiz ölüm nedeni arasında altıncı sırada yer almaktadır. Sigara kullananların yarısı, sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle ölmektedir. Sigara nedeniyle ortaya çıkan hastalıklar arasında en sık görülenler akciğer kanseri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. İnterstisyel akciğer hastalıkları, bilinen ve bilinmeyen birçok etkenin akciğer parankiminde benzer patolojik değişikliklere yol açtığı, birbirine benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular veren bir hastalık grubudur. Sigara kullanımı ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları idiyopatik pulmoner fibrozis, respiratuar bronşiyolit, deskuamatif interstisyel pnömoni ve pulmoner Langerhans hücreli histiyositozistir. Bu hastalıklar, sigaranın neden olduğu diğer hastalıklardan daha az görülmeyle birlikte, sigara kullanımının sonlandırılmasıyla büyük kısmında klinik iyileşme görülmesi nedeniyle önemlidir.

Anahtar kelimeler: sigara, akciğer, interstisyel

ABSTRACT

There are more than one billion cigarette smoking people in the world. The percentage of cigarette smoking in Turkey, for adults is (>15 age) 31% and tobacco use is most prevalent among people aged 25-44 years. Cigarette smoking has the sixth place among the eight leading causes of death. Half of the people using cigarette die because of diseases caused by smoking. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease are the most common diseases caused by smoking. Interstitial lung diseases are a group of diseases in which known or unknown etiology causes similar pathologic changes in the lung parenchyma and similar clinical, radiological and physiological findings. Idiopathic pulmonary fibrosis, desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and pulmonary Langerhans' histiocytosis are interstitial lung diseases which are related with cigarette smoking. Although these diseases are not as common as other diseases caused by smoking, they are important because smoking cessation causes clinical improvement in most of them.

Keywords: smoking, interstitial, lung

GİRİŞ

Günümüzde, bir milyardan fazla insan sigara içmektedir. Gelişmiş ülkelerde sigara kullanımının azalmakta olmasına karşılık gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde artmaktadır. Sigara içenlerin %80'den fazlası düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerdedir. Dünyadaki çocukların yaklaşık yarısı sigara dumanıyla kirletilmiş hava solumaktadır.

Türkiye'de sigara içme oranı 2009 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yetişkinlerde (>15 yaş) %31'dir (erkeklerde %48 ve

kadınlarda %15). Sigara en çok 25-44 yaş grubunda içilmektedir (%40).¹ İstanbul'da sağlık çalışanları arasında yapılan bir çalışmada, sigara içme sıklığı %43,9 bulunmuştur.²

Tütün ve tütün mamulleri nedeniyle yılda 5,4 milyon kişi, yani her 6 saniyede bir kişi ve her 10 yetiştikten biri ölmektedir. Sigara kullananların yarısı sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle ölmektedir. Sigara, en sık görülen sekiz ölüm nedeni arasında altıncı sırada yer almaktadır.¹ Yirminci yüzyılda 100 milyondan fazla insan, sigara nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Aynı eğilim devam ederse 21. yüz-

Alındığı tarih: 17 Mart 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 10 Ocak 2011; **Kabul tarihi:** 15 Temmuz 2011

Yazışma adresi (Address for correspondence): Doç. Dr. Oğuzhan Okutan, Beşyıldız Evleri 3. Etap A 4 Blok, Daire 24 Çekmeköy İstanbul; *E-posta:* oguzhanokutan@gmail.com

© 2011 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2011;13(3): 131-139

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

yılda bir milyardan fazla insan sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle ölecektir.

İnterisyel akciğer hastalıkları (İAH) bilinen ya da bilinmeyen birçok etkenin akciğer parankiminde birbirine benzer patolojik değişikliklere yol açması sonucu oluşan, benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik bulgular veren bir hastalıklar grubudur. Bu grup içinde idiyopatik interstisyel pnömoniler önemli bir yer tutmaktadır. İAH 1960'lı yıllarda Liebow ve Carrington histopatolojik görünümüne göre sınıflandırılmış, bu sınıflandırma 1998'de Katzenstein ve Myers tarafından revize edilmiş ve son olarak 2002 yılında ATS/ERS tarafından güncelleştirilmiştir.³

İAH içinde sigara ile ilişkili olduğu kabul edilen idiyopatik pulmoner fibrozis, respiratuar bronşiyolit, deskumatif interstisyel pnömoni ve pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis ayrı bir grup olarak değerlendirilmeye başlanmıştır.

RESPIRATUAR BRONŞİYOLİTİS

İlk olarak 1974 yılında akciğer dışı nedenlerle ölen sigara içen hastalarda yapılan bir otopsi çalışması ile Niewoehner tarafından tanımlanmıştır.⁴ Sigara içenlerde daha fazla görülmektedir ve bu nedenle "sigara içenlerin bronşiyoliti" adıyla da bilinir.⁵ Myers ve arkadaşları tarafından, "interstisyel akciğer hastalığı ile birlikte olan respiratuar bronşiyolit" (Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease RB-ILD) olarak tanımlanmıştır.⁶

RB-ILD, respiratuar bronşiyollerde ve komşu alveollerde, hafif interstisyel inflamatuvar değişiklikler ve pigment makrofajların varlığı ile karakterizedir.⁷ RB-ILD ve deskumatif interstisyel pnömoni (DIP), aynı histopatolojik durumun farklı klinik manifestasyonları olarak değerlendirilmektedir.³ İki tablo arasında demografik, klinik ve radyolojik özellikler bakımından benzerlikler mevcuttur. RB-ILD, zaman içinde DIP'e dönüşebilir.

Hastalık daha çok üçüncü veya dördüncü dekatta saptanmakta olup, erkek ve kadınlarda aynı oranda görülmektedir.⁸ Hastaların çoğu, ya halen sigara içen, ya sigarayı bırakmış ya da sigara içmese de sigara dumanına maruziyet hikayesi bulunanlardır.^{9,10}

Klinik olarak hastalar genellikle kronik progresif dispne (%70) ve öksürük (%58) ile başvururlar. Çomak parmak görülmez.¹¹ Klinik tablo genellikle kroniktir ama nadiren akut gelişen durumlar olabilir. Hastaların fizik muayenesinde genellikle bilateral kaidelerde inspiratuar raller duyulur. Solunum fonksiyon testlerinde çoğu zaman anormallik görülmez veya hafif obstrüksiyon ile uyumludur.⁷

Hastaların %28'inde akciğer grafisi normaldir.⁹ Periferik (%67) veya santral (%76) bronşlarda bronşiyal duvar kalınlaşması en sık görülen anormalliktir. Buzlu cam görünümü, amfizem, küçük opasiteler, düzgün retiküler veya nodüler opasiteler bulunabilir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YRBT) santral (%90) ve periferik (%86) bronşiyal duvar kalınlaşması (subsegmental bronşlara yakın bölümde), sentrilobüler nodüller (%71), buzlu cam görünümünde opasiteler (%57) ve hava hapsi ile birlikte amfizem (%57) görülebilir. Bu bulguların hiçbirinde bölgesel bir baskınlık yoktur. IPF'de bulunan subplevral bal peteği görünümü ve traksiyon bronşektazileri izlenmez.

Bronkoalveoler lavajda, DIP'den farklı olarak makrofajlarda artış izlenir ve eozinofil görülmez.

Hastalığın tanısında ayrıntılı klinik değerlendirme ve cerrahi doku biyopsisinde diğer alternatif tanıların dışlanması önemlidir. Transbronşiyal doku örnekleme tanıda yetersiz kalmaktadır.

RB-ILD'de en önemli histopatolojik özellik pigment yüklü, sıklıkla demir boyalarıyla pozitif sonuç veren kahverengi sitoplazma içeren makrofajlardır. Respiratuar bronşiyollerde pigment makrofajların birikimi, respiratuar bronşiyolit olarak adlandırılır ve sigara içenlerde sık görülen bir histopatolojik paterndir. İAH'dan şüphe edilen hastalarda, histopatolojik olarak bronşiyal ve peribronşiyal predominans varsa, RB-ILD tanımı kullanılır. RB-ILD, DIP ile karıştırılabilmektedir, RB-ILD'ye ait histopatolojik bulgular genellikle yamalı tarzda ve siliktir. Histopatolojik değişiklikler, RB-ILD ile kıyaslandığında, DIP'de daha fazla ve yaygındır.¹²

RB-ILD tedavisinde glukokortikosteroidler (GCC) kullanılmaktadır, ancak bu tedaviyle ilgili yapılmış prospektif çalışmalar yoktur. Birçok hasta, sigaranın bırakılmasını takiben iyileşmiştir.¹³ RB-ILD hastalarında progresif fibrozis akciğer hastalığı oluşmaz. Literatürde geçen tüm hastalar, sigaranın bırakılması ve GCC (0,5-1,0 mg/kg/gün ile başlanıp, azaltılarak kesilir) ile iyileşme göstermiştir. Bu tedaviye en azından 3 ay devam edilmesi önerilmektedir. Olgularda 5 yıllık hayatta kalım %90'dan fazladır.

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS

Kriptojenik fibrozis alveolit olarak da adlandırılmaktadır.¹⁴ En sık görülen idiyopatik interstisyel pnömoni olup, cerrahi akciğer biyopsisinde "usual interstitial pneumonia" (UIP) varlığıyla tanı konur.¹⁵ İdiyopatik interstisyel fibrozisli (IPF) hastaların diğer idiyopatik interstisyel pnömonilerden ayrımı önemlidir, çünkü IPF'nin tedaviye yanıtı oldukça sınırlıdır ve prognozu kötüdür. IPF'nin tanıdan sonraki 5 yılda tahmini mortalitesi %50-70 arasındadır.

İnsidansı erkeklerde 10,7/100.000/yıl ve kadınlarda 7,4/100.000/yıl olup, prevalansı erkeklerde 20/100.000/yıl ve kadınlarda 13/100.000/yıl'dır.¹⁶ Prevalans ve insidans yaşla artmaktadır. Genellikle 60-80 yaşları arasında görülür.¹⁷ Erkeklerde kadınlara göre daha fazladır ve IPF gelişme riski sigara kullanımıyla artar. Hastaların çoğu sigara içen veya

sigarayı bırakmış kişilerdir. Yapılan çalışmalarda, IPF hastalarının %41-83'ünün sigara içen veya sigarayı bırakmış kişiler olduğu ortaya çıkmaktadır.¹⁸

Patogenezinde anormal akciğer doku iyileşmesi sorumlu tutulmaktadır.¹⁹ Fibroblastik odak, hasar ve onarımın devam ettiği primer yerdir.²⁰ Prolifere olan miyofibroblastlar ve fibroblastların oluşturduğu bu küçük birikimler, alveoler epitelin altında ve interstisyel aralıkta bulunmaktadır. Bu odaklar, mikroskopik olarak devam eden alveoler epitelyal hasarı ve fibroze eşlik eden onarımı göstermektedir. IPF'de görülen UIP, epitelyal fibroblast regülasyonunun bozulmasının sonucu olabilir. Çok sayıda mikro travmalar sonucunda, alveoler epitelyum hücreleri aktive olur ve alveoler boşlukta antifibrinolitik aktiviteyi artırır. Salgıladıkları sitokinlerle bölgeye fibroblastların gelmesini sağlarlar. İnterisyel kollejenazlar ile doku metalloproteinaz inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması nedeniyle ekstraselüler matriks birikimi olur. Matrilizin (matriks metalloproteinaz 7), IPF'de oluşan akciğer fibrozisinde önemli bir sitokin olduğu düşünülmektedir.²¹

Histopatolojik olarak IPF'de UIP paterni görülmektedir. UIP, ağırlıklı olarak subplevral heterojen dağılım ile karakterizedir. Devam eden diffüz mikroskopik alveoler epitelyal hasarın sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Anormal parankimal iyileşmeye bağlı olarak kronik fibroproliferasyon ve minimal inflamasyon oluşmaktadır. IPF'deki inflamatuvar komponentin eksikliği, tedaviye yanıtın zayıf olmasının nedeni olabilir.

IPF'de klinik olarak en sık rastlanılan şikâyetler, uzun süredir (aylar-yıllar) devam eden progresif dispne ve kronik non-

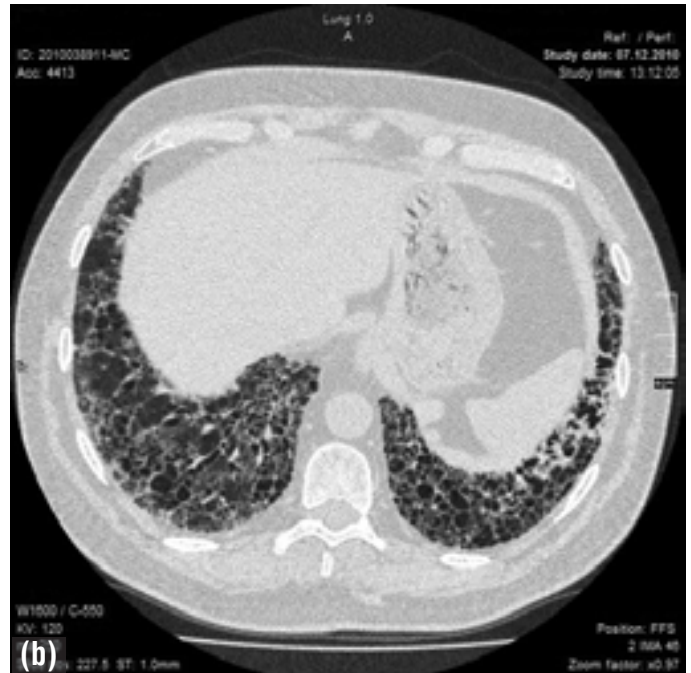
prodüktif öksürüktür.²² Bunların dışında ateş, yorgunluk, kilo kaybı, miyalji ve artraljiler de görülebilir. Fizik muayenede çomak parmak vardır ve bilateral kaidelerde inspiratuvar raller (kuru veya velcro) duyulur. Siyanoz, ileri dönem hastalık bulgusudur. Hastalarda ayrıca pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve spontan pnömotoraks olabilir.

Hastalığa özgü bir laboratuvar testi yoktur. Bronkoskopi, tanıdan daha çok IPF ile karışabilecek hastalıkları dışlamak için kullanılır. Lavaj sıvısında eozinofili varlığı, steroid tedavisine zayıf yanıt alınacağını göstermektedir.²³ Solunum fonksiyon testlerinde, restriktif tip bozukluk (total akciğer kapasitesi azalmış, fonksiyonel rezidüel kapasite azalmış, rezidüel volüm azalmış) ve FEV1 azalmış, FEV1/FVC normal veya azalmış ve difüzyon kapasitesi azalmıştır.

Akciğer grafisinde en sık retiküler anormallikler izlenir. Alt zonlarda diffüz opasiteler olarak görülür. Çok sayıda kistik veya bal peteği görünümü de izlenebilir. Akciğer grafisi ile hastalığın evresi arasında bir korelasyon yoktur.

YRBT, IPF düşünülen tüm hastalarda planlanmalıdır. Karakteristik olarak yamalı, özellikle bibaziler, subplevral retiküler anormallikler, traksiyon bronşektazileri ve bal peteği izlenir³ (Resim 1a, 1b). Buzlu cam görünümü yoktur veya sınırlıdır. Bazı çalışmalara göre, buzlu cam görünümü varlığında hastalığın tedavisinde steroid yanıtının iyi olacağı düşünülmelidir.²⁴ Konsolidasyon ve nodül izlenmez. Nadiren yaygın buzlu cam görünümü, nodülarite, üst veya orta zonlarda prodominans ve hiler veya mediastinal lenfadenopatiler bulunabilir.

IPF, dikkatli anamnez ve fizik muayeneyle diğer idiyopatik interstiyel pnömonilerden ayırt edilmelidir. UIP paterni,



Şekil 1a-b. Toraks YRBT'de her iki alt zonda bal peteği görünümü izlenmektedir.

IPF'ye özgü değildir. Kollajen vasküler hastalıklar (skleroderma, romatoid artrit), asbestozis ve hipersensivite pnömonisinde de görülebilir.

IPF kronik, idiyopatik diffüz parankimal bir akciğer hastalığıdır ve tanısı cerrahi doku biyopsisinde UIP paterninin gösterilmesiyle konulur. Ancak ATS/ERS uzlaşısı raporunda cerrahi biyopsi olmadan klinik ve radyolojik bulguların değerlendirildiği tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo I).¹⁴ Bu kriterlerin açıklanmasından sonra yayınlanan çalışmalar da bu kriterlerin doğruluğunu desteklemektedir.²⁵⁻²⁷

IPF, potansiyel olarak fatal olan, spontan remisyon görülmeyen bir hastalıktır.²⁸ Tedavinin asıl amacı, geri dönüşümsüz evreye ilerlemeden hastalığın erken dönemde yakalanarak tedavisinin yapılmasıdır. Ancak henüz etkili bir tedavi seçeneği yoktur.

Tedavisinde 50 yılı aşkın bir süredir GCC kullanılmaktadır ama bu konuda yapılmış herhangi bir plasebo kontrollü çalışma yoktur. Tedaviye yanıt minimal olup, GCC ile tedavi edilen hastaların sadece %10-30'unda iyileşme veya en azından hayatta kalım süresinde artış izlenmiştir. Steroid tedavisinin 3-6 ay süreyle kullanılması gerekmektedir. Tedaviyle iyileşme olsa da, ilacın ciddi yan etkileri nedeniyle hastanın hayat kalitesi düşmekte²⁹ ve uzun vadede iyileşme sürdürülememektedir.

IPF'nin akut alevlenmelerinde, 3-5 gün süreyle metilprednizolon 250 mg/6 saatte bir intravenöz kullanılabilir. Azotiyopirin ve siklofosamid gibi immünomodülatör ajanlar da tedavide kullanılmış olup, önemli bir başarı sağlanamamıştır. Antifib-

rotik ajanlar, tek başlarına veya GCC ile birlikte kullanılmıştır. Kolşisinin önemli bir yararı görülmemiştir. Perfenidon veya interferon- γ (antifibrotik ajanlar) ile nispeten iyi sonuçlar alınmıştır ama bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

IPF tanısı konulduktan sonra ortalama yaşam süresi 2.5-3.5 yıl arasında olup 5 yıllık sağkalım %20 düzeyindedir. Hastalığın seyri bireysel farklılıklar göstermektedir ve bu farklılıkların nedeni açıklanamamaktadır. Ağır dispne varlığı, ağır efor sırasında oksijen desatürasyonu ve pulmoner hipertansiyon gelişmesi kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmelidir. IPF tanısı konulan hastalar pulmoner rehabilitasyon programına alınmalı ve transplantasyon düşünülmelidir.

DESKUAMATİF İNTERTİSYEL PNÖMONİ

Deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP) ilk olarak 1960'lı yıllarda Liebow tarafından "alveoler yapı içinde makrofajların birikimi, masif proliferasyonu ve deskuamasyonu ile karakterize" histopatolojik tablo olarak tarif edilmiştir.³⁰ Selüler DIP, daha önce fibrotik UIP'nin erken evresi olarak değerlendirilirdi. Bugün ise idiyopatik DIP ve UIP ayrı ayrı klinikopatolojik antiteler olarak ele alınmaktadır.³⁰ ATS/ERS uzlaşısı raporunda da, DIP ayrı tanımlanmıştır.³⁰ Buna göre, DIP yerine "Alveoler Makrofaj Pnömonisi" adını kullanmak daha tanımlayıcı olabilir.

DIP nadirdir, ancak RB-LID ve UIP daha sık görülür.³¹ Hemen hemen tüm hastalar, sigara içen veya pasif içici durumundaki kişilerdir. Histopatolojik olarak DIP ile RB-ILD ayrımı zordur. Tüm sigara içenlerde intraalveoler makrofaj birikimi veya bir fokal nonspesifik DIP-benzeri reaksiyon görülebilmektedir.³ DIP-benzeri reaksiyon, ilaçlara (amiodaron) bağlı İAH, kronik alveoler hemoraji, pnömokonyozlar (talkozis, ağır metal hastalığı, asbestozis), obstrüktif pnömoniler, ekzojen lipoid pnömoni ve histiosit zengin enfeksiyonlarda (*M. avium intracellulare*, HIV) sigara içmeyenlerde de görülebilir.³² Kronik eozinofilik pnömoni, eozinofillerin dışında DIP'e benzerlik gösterir.

Etyolojisi bilinmemektedir. Her yaşta görülebilmekle birlikte 40-50 yaşları arasında daha sıktır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sıktır (E/K oranı 2/1). Her ne kadar olguların çoğu beyazlarda bildirilmiş ise de hastalıkta ırk ayrımı yoktur.³³ Çocuklarda bildirilen olgular oldukça nadirdir.³⁴ DIP ile ilgili ilk yayınlarda olguların sigara içme durumları bildirilmemiştir. Son yayınlarda ise büyük çoğunluğun aktif sigara içicisi veya sigara içmeyi bırakmış kişiler olduğu görülmektedir.³⁵⁻³⁸ Hastalığın gelişmesinde sigara dışında genetik ve çevresel faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir.³⁹ Sigara içmeyenlerde ailesel pulmoner fibrozis olgularında, DIP bildirilmiştir ve surfaktan protein C genindeki mutasyonlar ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.⁴⁰

Tablo I. ATS/ERS uzlaşısı raporunda cerrahi biyopsi olmadan klinik ve radyolojik bulguların değerlendirildiği tanı kriterleri.¹⁴

Majör Kriterler
1. Diğer interstisyel akciğer hastalığı nedenlerinin dışlanması (bağ dokusu hastalıkları, ilaç toksisitesi, çevresel maruziyetler)
2. Gaz değişim bozukluğu ve restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu
3. YRBT'de her iki akciğer bazallerde retiküler değişiklikler, minimal buzlu cam görünümü
4. BAL ve transbronşiyal biyopside alternatif tanıları destekleyecek bulguların olmaması
Minör kriterler
1. 50 yaşın üstünde olmak
2. Başka nedenlerle açıklanamayan yavaş ve sinsi başlangıçlı efor dispnesi
3. 3 aydan uzun süren hastalık hali
4. Her iki akciğer bazallerde inspiratuar raller
Tanı için majör kriterlerin tamamı, minör kriterlerin ez az 3'ü olmalıdır

DIP'te klinik bulgular diğer İAH'takilerle benzerdir. Hastaların çoğu dispne ve öksürük ile karakterize subakut (haftalar-aylar) bir hastalık tablosuyla başvurur.⁷ Göğüs ağrısı ve kilo kaybı görülebilir.⁴¹ Plevral komplikasyonlar ve spontan pnömotoraks daha nadirdir. Fizik muayene normal olabilir, ancak sıklıkla kaidelerde raller duyulur. Çomak parmak sık görülür (%42) ve tedaviyle iyileşebilir.⁴¹ Laboratuvar tahlilleri genellikle tanısız değildir.

Akciğer grafileri, olguların yaklaşık %20'sinde normaldir.⁴² Grafide sıklıkla orta ve alt zonlarda diffüz, buzlu cam görünümünde opasiteler vardır. Daha az olarak da granüler veya nodüler opasiteler bildirilmiştir.⁴³ Opasiteler genellikle akciğer alt zonlardan hilusa uzanır ve üçgen şekillidir.⁴⁴ Tüm hastaların YRBT'sinde buzlu cam görünümü izlenir. Hastaların %59'unda periferik yerleşim, %73'ünde alt zon dağılımı görülmektedir. Buzlu cam görünümü hastalığın ayırıcı özelliği olup, diffüz hafif septal kalınlaşma ve diffüz intraalveoler hücrelerin bir kombinasyonudur. Düzensiz lineer opasiteler ve retiküler patern siktir (%59) ve genellikle alt zonlardadır. Hastaların 1/3'ten azında hafif periferik alt zonlarda bal peteği izlenir. Düzensiz lineer opasiteler ve bal peteği görünümü, akciğer fibrozisinin göstergeleridir.

Bronko-alveoler lavajda, alveoler makrofajlar başta olmak üzere nötrofil, eozinofil ve lenfosit sayısında artış izlenir. Alveoler makrofajların, intraselüler duman partikülleri içeren granülleri vardır.

Solunum fonksiyon testlerinde restriktif tip bozukluk, karbonmonoksit difüzyon testinde (DLCO) azalma, arteriyel kan gazında hipoksemi görülür.

Hastalığın tanısında klinik değerlendirme ve cerrahi doku örneklemesi gerekmektedir. Transbronşiyal biyopsiyle alınan doku örneği histopatolojik değerlendirme için uygun olmaktadır. Doku örneklerinde histolojik olarak demir boyalarıyla granüler pozitiflik veren ve altınimsi kahverengi pigment içeren intraalveoler makrofajların birikimi DIP'nin önemli bir özelliğidir.⁴⁵ Makrofaj birikimi, respiratuar bronşiyoller yakınındadır ve tüm akciğer parankimine diffüz olarak yayılır. Tüm olgularda tip II pnömositlerin sayısında artış izlenir.⁴⁶ UIP'den farklı olarak akciğerde yeniden yapılanmaya neden olan skarlaşan fibrozis (örneğin bal peteği) görülmez. Fibroblastik fokus yoktur. İntertisyel inflamasyonda lenfositler ve birkaç plazma hücresi vardır. Genellikle yaygınlık ve ağırlık olarak hafiftir.

Sigaranın bırakılması veya tedaviyle buzlu cam manzaralarında kısmen veya tamamen iyileşme olur. Radyolojik olarak akut veya subakut hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz ve *P. carinii* pnömonisi gibi hastalıklar ile karışabilir.

Hastalığın tedavisinde sigaranın bırakılması esastır. Sigaranın bırakılması ile sıklıkla hastalıkta spontan regresyon izlenmektedir.⁴⁷

DIP tedavisinde GCC ile ilgili kontrollü çalışmalar yoktur. Bundan dolayı GCC kullanımı tartışmalıdır. GCC tedavisi başlanacak olguların tedavi öncesi ve sonrasında solunumsal

semptomlar ve solunum fonksiyonları açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, kötüleşme varsa tedavinin kesilmesi, stabilizasyon sağlanmışsa devam edilmesi önerilmektedir.⁶⁶

Gaz değişim anormallikleri olan, orta ve ağır düzeyde semptomatik hastalarda GCC kullanılabilir.⁴⁸ GCC ile tedavi başarı oranları UIP'den iyidir. Sigaraya tekrar başlayanlarda rekürrens görülebilir. Prognoz, diğer idiyopatik interstisyel pnömonilerden, özellikle UIP'de daha iyidir. Carrington ve arkadaşlarının çalışmasında 5 ve 10 yıllık hayatta kalım DIP için sırasıyla %95,2 ve %69,6 iken UIP için sırasıyla %65,4 ve %28,5'tir.⁴⁹ Travis ve arkadaşlarının çalışmasında, bal peteği görünümü olan hastalar dahil edilmediğinde, 5 ve 10 yıllık hayatta kalım %100'dür.⁵⁰ Fulminan seyirli, ölüme neden olan DIP nadirdir.⁵¹

Genel olarak bakıldığında DIP tedavisinde sigara içiminin bırakılmasıyla büyük oranda regresyon görülmektedir. Sigaranın bırakılmasına rağmen klinik semptomlar ve solunum fonksiyon bozukluğu düzelmeyen olgularda GCC tedavi düşünülmelidir. DIP'te nadir olgularda pulmoner fibrozis ve solunum yetmezliğine gidiş olsa da prognoz genellikle iyidir.⁵²

PULMONER LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZİS

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis (PLHH) histopatolojik olarak Langerhans hücre proliferasyonu ile infiltrate çok sayıda bilateral interstisyel, peribronşiyal nodüller ile karakterize, sigarayla ilişkili İAH'dır.⁵³

Langerhans hücreli histiyositozis, organ disfonksiyonuna neden olabilen, histiyosit infiltrasyonu ile karakterize, proliferatif bir bozukluktur.⁵⁴ Akciğer tutulumu olduğunda Pulmoner Langerhans Hücreli Histiyositozis (PLHH) terimi kullanılmaktadır. PLHH, sigara ile ilişkili bir İAH'dır. Bu hastalıkta en fazla etkilenen organlar iskelet sistemi, akciğerler, merkezi sinir sistemi ve deridir.⁵⁵ Tek organ olarak akciğerin tutulumu %85 ve çoklu organ tutulumu %5-15 arasında görülür. Erişkinler için organ tutulumu dikkate alınarak Langerhans hücreli histiyositozis için bir sınıflama yapılmıştır (Tablo II).⁵³

Hastalığın gerçek insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Mesleki veya coğrafi predispozisyon yoktur. Hastaların çoğunda sigara hikâyesi vardır ve bu hastalık için sigara kullanımı etiyolojik bir faktör olarak kabul edilmektedir.⁵⁶ Ancak sigara içme miktarı ve süresi ile ilişki bulunamamıştır. PLHH ile başka bir çevresel faktör saptanamamıştır.

PLHH, en sık 20-40 yaşlarında görülmekle birlikte değişik yaş gruplarında da rapor edilmiştir. Hastalık erkek ve kadınlarda eşit oranlardadır (E/K=1/1). Erkeklerde daha sık görüldüğünü vurgulayan yayınlar, cinsiyetler arası sigara içme farklılığından kaynaklanmaktadır.⁵⁷ Son dönemlerde kadınlarda, sigara kullanımının artmasına bağlı olarak sıklığı art-

Tablo II. Erişkinlerde basitleştirilmiş Langerhans hücreli histiyositozis sınıflaması.⁵³

Tek organ tutulumu	Akciğer (%85 olguda)
	Kemik
	Deri
	Hipofiz
	Lenf bezleri
	Diğer organlar: tiroid, karaciğer, dalak, beyin
Çoklu organ tutulumu	Akciğer tutulumu ile birlikte (%5-15)
	Akciğer tutulumu olmaksızın
	Çoklu organ histiyositik bozukluk

miştir. Kafkas ırkında daha fazla rastlanılmaktadır. Çocuklarda, izole tek organ tutulumundan fazla çoklu organ tutulumu görülür.⁵⁸ Yetişkinlerde izole akciğer tutulumunun nedeni genellikle sigara kullanımınıdır.⁵⁹ Hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin rolü bilinmemektedir. Çocuklarda ailesel özellik gösteren olgu sunumları yayınlanmıştır⁶⁰, ancak yetişkinlerdeki vakaların tümü sporadiktir. Hodgkin, non-Hodgkin lenfoma ve bronkojenik veya non-bronkojenik tümörler ile ilişkisi nedeniyle premalign bir lezyon olabilir.

PLHH'de esas hücreler, Langerhans hücreleridir. Langerhans hücreleri çeşitli dokularda lenfosit proliferasyonunu indükleyen, antijen sunan hücrelerdir. Bu hücreler, solunum yollarındaki antijenlere karşı primer savunma hattını oluşturmakta ve bu nedenle antijene karşı oluşan immün yanıtı düzenlemektedir.

Normal şartlarda Langerhans hücreleri bronşiyal ve bronşiyolar epitelde bulunmaktadır. Benzer şekilde PLHH'daki granülatöz lezyonlarda yüksek oranda bronşiyolasentrik yerleşimlidir. Sigaranın, bronşiyolar epitelde yol açtığı değişiklikler sonucunda Langerhans hücrelerinin bu bölgede toplanmasına ve salınan değişik sitokinler aracılığıyla çoğalmasına ve değişimine yol açtığı düşünülmektedir.^{61,62}

PLHH, patogenezinde nöroendokrin hücrelerden salınan bombesin-benzeri peptitlerin (BLP) bronşiyolar bölgede Langerhans hücrelerinin birikimine yol açtığı ve sigara içiminin bu peptitlerin salınımını artırdığı saptanmıştır.^{63,64}

Sigara dumanında bulunan ve güçlü bir immünomodülatör olan *tobacco* glikoproteininin (TGP) de PLHH patogenezinde rolü olduğu öne sürülmüştür.⁶⁵ TGP'nin lenfosit farklılaşmasında ve lenfokin salınımı üzerinde rol oynadığı belirtilmektedir.⁶⁶

Langerhans hücreleri, patolojik olarak, elektron mikroskopu ile pentalaminer çubuk şekilli intraselüler Birbeck granüllerinin varlığı ile tanınır.⁶⁷ Ayrıca, immünohistokimyasal

boyalarla hücre yüzeyindeki CD1a antijeni tespit edilebilir.⁶⁸ İmmünohistokimyasal boyalarla S-100 proteininin varlığı tespit edilerek de Langerhans hücrelerinin varlığı gösterilebilir.⁶⁹

Hastalık tanısı esnasında hastaların 1/3'ünün herhangi bir şikâyeti yoktur.⁷⁰ Tanı genellikle, pnömotoraks (%15) nedeniyle veya tesadüfen çekilen akciğer grafileri ile konur. Semptomatik hastalarda nonproduktif öksürük, dispne, rinit, göğüs ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı (%20-30) ve ateş olabilir. Hastaların %20-25'inde tekrar eden pnömotoraks ile birlikte plöritik ağrı ve akut dispne bulunur. Özellikle genç erkek hastalarda pnömotoraks daha sık görülmektedir. Pnömotoraks hikâyesi yoksa plevral kalınlaşma veya effüzyon nadirdir. Bazen görülen hemoptizi (<%5) ise süperenfeksiyon veya bronkojenik kanseri düşündürmelidir. PLHH tanısı sırasında bulunan semptomlar **Tablo III**'te görülmektedir.⁵³

Hastaların %4-20'sinde kistik kemik lezyonları vardır. Genellikle soliter olarak düz kemiklerde bulunan bu lezyonlar, lokalize ağrı ve patolojik kemik kırıklarına neden olur. Hastaların %15'inde merkezi sinir sistemi tutulumu ile birlikte diabetes insipitus vardır ve kötü prognoz göstergesidir.

Fizik muayene pnömotorakslı olgular dışında genellikle normaldir, raller duyulmaz.⁷¹ Çomak parmak sık değildir. Hastalığın ileri dönemlerinde pulmoner hipertansiyona bağlı semptom ve bulgular görülebilir. Rutin laboratuvar tahlilleri genellikle normaldir ve periferik eozinofil sayısı ile serum ACE normaldir.

PLHH'da akciğer grafisi çoğunlukla patolojiktir. Radyolojik olarak genellikle diffüz kistik yapılar ve sentrilobüler mikronodüller karakteristiktir.⁵³ YRBT'de erken dönemde her iki akciğer üst ve orta bölümlerde simetrik olarak retikülo-nodüler infiltrasyonlar izlenir, ilerleyen dönemlerde de ince cidarlı kistik yapılar ve bal peteği görünümüleri görülür, ancak akciğer hacimleri ve kostofrenik açılar korunmuştur. Kistik yapılar genellikle 10 mm altında ve daha çok yuvarlak karakterde olmakla birlikte değişik şekillerde de olabilmektedir (**Resim 2a, 2b**). Nadiren miliyer hastalık olabilir. Hiler veya mediastinal lenfadenopati nadir olup, malignite akla gelmelidir. Plevral kalınlaşma, primer hastalığın tutulumundan çok, tedavi edilmiş pnömotoraks nedeniyle olabilir. Hastalarda nadiren, biyopsiyle tanı konulabilen soliter pulmoner nodül de bulunabilir.

Solunum fonksiyonlarındaki değişiklik, hastalığın etkilediği akciğer alanı ile paraleldir. Olguların %10-15'inde radyolojik bulgular olmasına rağmen istirahat halinde solunum fonksiyon testleri (SFT) normal sınırlarda saptanabilir.⁵⁷ SFT'de FEV₁/FVC'de azalma, RV/TLC'de artma saptanır. SFT'de en belirgin özellik, alveolo-kapiller membrandaki kalınlaşma ve vasküler yatağın etkilenmesi sonucu ortaya çıkan karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki (DLCO) azalmadır.

Genç, sigara içen, bilateral üst zonlarda retikülonodüler infiltrasyon olan ve DLCO'da düşüklük olan bir hastada PLHH düşünülmelidir. Doku biyopsisi, PLHH tanısında altın standarttır. Bronkoskopi ile transbronşiyal biyopsinin

Tablo III. Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis'te tanı sırasındaki semptomlar⁵³

Semptom	%
Asemptomatik	%10-25
Öksürük	%60
Efor dispnesi	%40
Göğüs ağrısı/pnömotoraks	%20
Konstitüsyonel semptomlar (ateş, kilo kaybı, halsizlik)	%15-30
Ekstrapulmoner bulgular	%5-10
Hemoptizi	%5

tanı oranı (%10-40) düşüktür.⁷² Ayrıca pnömotoraks riski yüksektir. Bronkoalveoler lavajda çok sayıda Langerhans hücresinin (CD1a pozitif) varlığıyla tanı konabilir.⁷³ BAL'da CD1a pozitif hücreler ağır sigara içicilerinde bazı İAH görülebilmektedir. Ancak, genel olarak kabul edilen, PLHH tanısı için CD1a pozitif BAL hücrelerinin %5'ten fazla olmasıdır.⁷⁴

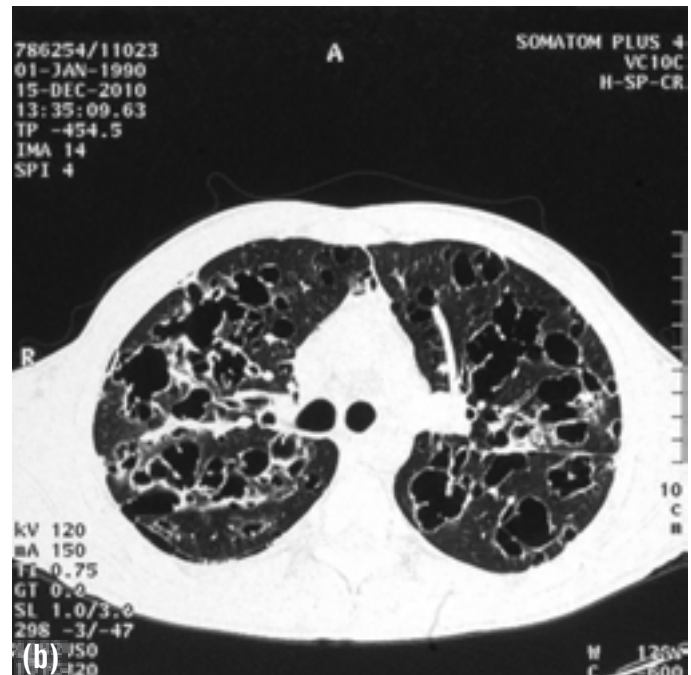
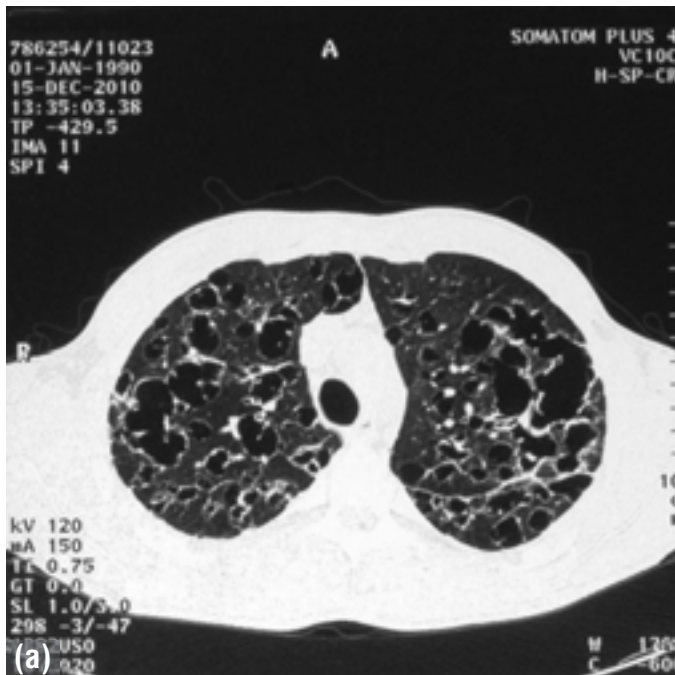
Görüntüleme tekniklerinde gelişmeler, PLHH'nın tanısında cerrahi yaklaşımların geri planda kalmasını sağlamıştır. Genç ve sigara içen bir hastada, toraks tomografisinde orta-üst zonlarda çok sayıda kist ve nodül ile birlikte interstisyel kalınlaşma olması tanısaldır. Seri tomografilerde, hastalığın

gidişatında nodüler formdan kaviter-kistik hastalığa progresyon izlenebilir.

Hastalığın ayırıcı tanısı hastalığın evresine göre değişebilmektedir. YRBT'de nodüler lezyonların saptandığı dönemde silikoz, sarkoidoz ve tüberküloz ile karışabilir. Tüberküloz ve PLHH'nın birlikte görüldüğü olgular da rapor edilmiştir.⁷⁵

PLHH'nın klinik seyri farklılıklar göstermektedir. Kendiliğinden remisyona girebilmekle birlikte progresif seyir de izleyebilir. Olguların, 6 aylık aralıklarla klinik ve radyolojik takibi gerekmektedir. Erken veya geç yaşlarda başlayan, tekrarlayan pnömotoraks olması, sistemik semptomların bulunması kötü prognoz göstergesidir. Ayrıca yaygın parankim harabiyeti ve pulmoner hipertansiyonun gelişmesi de prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

Hastalığın tedavisinde temel yaklaşım PLHH hastalarının sigarayı bırakmasının sağlanmasıdır. Sadece sigaranın bırakılmasıyla hastalarda, klinik ve radyolojik iyileşmeler sağlanabilmektedir.⁷⁶ PLHH'da GCC etkinliği ile ilgili çalışmalar ve bilgiler sınırlıdır; ancak semptomatik ve progresif seyreden hastalık tablolarında kullanımının uygun olduğu düşünülmektedir. Prednizon 0,5-1 mg/kg/gün olarak başlanır ve 6-12 ay süreyle kullanılır. GCC kullanımına bağlı olarak klinik ve radyolojik düzelleme sağlanabilse de, solunum fonksiyonlarında belirgin bir iyileşme sağlanamamaktadır. Steroidlere yanıt vermeyen veya akciğer dışı tutulumun bulunduğu hastalarda, vinblastin, metotreksat, siklofosamid, etoposid ve klorodeoksiadenozin gibi kemoteropatik ajanlar kullanılabilir. Son dönem, ileri derecede semptomatik hastalarda, akciğer transplantasyonu düşünülmelidir.

**Şekil 2a-b.** Toraks YRBT'de üst ve orta zonda ince cidarlı değişik boyut ve şekilde kistik değişiklikler izlenmektedir.

SONUÇ

İnterstisyel akciğer hastalıklarının etiyojisine yönelik araştırmalar ve epidemiyolojik verilerin değerlendirilmesi, sigaranın bazı İAH'ların gelişiminde önemli rol oynadığını göstermiş ve bu hastalıklar İAH içinde ayrı bir grup olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu grupta sigara, hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamakta, sigaranın bırakılması ise hastalığın seyrinde olumlu gelişmeler sağlamaktadır.

Sigara içimi ülkemizde, birçok kısıtlayıcı uygulamaya rağmen erişkin yaş grubunda %35 düzeyindedir. Ayrıca ülkemizde, beklenen yaşam sürelerinin uzaması nedeniyle ilerleyen dönemlerde yaşlı nüfus artacak dolayısıyla da sigarayla ilişkili İAH ile daha sık karşılaşılacaktır. İAH düşünülen olgularda sigara içiminin sorgulanmasının tanı ve tedavide önemli ipuçlarını vereceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. WHO Report on the global tobacco epidemic 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563918_eng_full.pdf
2. Taş D, Okutan O, Kaya H, Kartaloğlu Z, Bozkanat E. İstanbul'da Askeri Sağlık Personeli Arasında Sigara İçme Sıklığı. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:1:15-19.
3. Travis WD, King TE Jr, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. 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.
4. Niewoehner D, Klinerman J, Rice D. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974;291:755-758.
5. Colby TV. Bronchiolitis: pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998;109:101-109.
6. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AA. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:880-884.
7. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1373-1380.
8. Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King Jr TE, Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Asist Tomogr* 2002;26:13-20.
9. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Müller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR* 1999;173:1617-1622.
10. Okutan O, Çalışkan T, Kartaloğlu Z, Bozkanat E, İlvan A. Respiratuar bronşiyolite bağlı interstisyel akciğer hastalığı. *Solunum* 2008;10:62-66.
11. Bedrossian CW, Kuhn C III, Luna MA, Conklin RH, Bryd RB, Kaplan PD. Desquamative interstitial pneumonia-like reaction accompanying pulmonary lesions. *Chest* 1977;72:166-169.
12. Katzenstein AA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301-1315.
13. 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;54:1009-1014.
14. King TE Jr, Costabel U, Cordier J-F, Dopico GA, Du Bois RM, Lynch D, et al. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-664.
15. Chan-Yeung M, Müller N. Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1997;350:651-656.
16. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-972.
17. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies of diffuse interstitial lung disease. *Chest* 1998;113:192-202.
18. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:242-248.
19. Gauldie J, Kolb M, Sime PJ. A new direction in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Res* 2002;3:1-3.
20. Selman M, King TE Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001;134:136-151.
21. Zuo F, Kaminski N, Eugui E, Allard J, Yakhini Z, Ben-Dor A, et al. Gene expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:292-297.
22. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1085-1101.
23. Haslam PL, Turton CW, Heard B, Lukoszek A, Collins JV, Salisbury AJ, et al. Bronchoalveolar lavage in pulmonary fibrosis: comparison of cells obtained with lung biopsy and clinical features. *Thorax* 1980;35:9-18.
24. Wells AU, Rubens MB, du Bois RM, Hansell DM. Serial CT in fibrosing alveolitis: prognostic significance of the initial pattern. *ARJ Am J Roentgenol* 1993;161:1159-1165.
25. 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;58:143-148.
26. Gotway MB, Freemer MM, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2007;62:546-553.
27. Thomeer M, Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Flower CD, et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008;31:585-591.
28. Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging, and therapy. *Am J Med* 1981;70:542-568.
29. Mapel DW, Samet JM, Coultas DB. Corticosteroids and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Past, present, and future. *Chest* 1996;110:1058-1067.
30. Liebow AA, Ster A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965;39:369-404.
31. Fraig M, Sheesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never smokers. *Am J Surg Pathol* 2002;26:647-653.
32. Kuisk H, Sanchez JS. Desquamative interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis with their advanced final stages as 'muscular cirrhosis of the lungs' (diffuse bronchiolectasis with muscular hyperplasia). *Am J Roentgenol* 1967;107:258-279.
33. Persaud V, Bateson EM, Ling JA, Hayes JA. Desquamative interstitial pneumonia. *Br J Dis Chest* 1967;61:159-162.
34. Schrotten H, Manz S, Köhler H, Wolf U, Brockmann M, Riedel F. Fatal desquamative interstitial pneumonia associated with proven CMV infection in an 8-month-old boy. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:345-347.
35. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassel D, Colby TV, Hansell DM, et

- al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology*. 2004 Sep;45(3):275-82
36. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127:178-184.
 37. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc*. 1989;64:1373-1380.
 38. 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;298:801-809.
 39. Collard HR. Diseases: Other Entities of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. In: Costobel U, du Bois RM, Egan JJ, eds. *Diffuse Parenchymal Lung Diseases*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2007, vol 36, pp 175-184.
 40. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, Prince M, Markin C, Speer M, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1322-1328.
 41. Ansari A, Buechner HA, Brown M. Desquamative interstitial pneumonia: report of a case and review of the literature. *Dis Chest* 1968;53:511-516.
 42. Sahn SA, Schwartz MI. Desquamative interstitial pneumonia with a normal chest radiograph. *Br J Dis Chest* 1974;68:228-234.
 43. Feigin DS, Freidman PJ. Chest radiography in desquamative interstitial pneumonitis: a review of 37 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134:91-99.
 44. Klocke RA, Augerson WS, Berman HH, Burgos FL, Rivera RA. Desquamative interstitial pneumonia. A disease with a wide clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1967;66:498-506.
 45. Singh G, Katyal SL, Whiteside TL, Stachura I. Desquamative interstitial pneumonitis. The intra-alveolar cells are macrophages. *Chest* 1981;79:128.
 46. Stachura I, Singh G, Whiteside TL. Mechanisms of tissue injury in desquamative interstitial pneumonitis. *Am J Med* 1980;68:733-740.
 47. Matsuo K, Tada S, Kataoka M, Okahara M, Hiramatsu J, Horiba M, et al. Spontaneous remission of desquamative interstitial pneumonia. *Intern Med* 1997;36:728-731.
 48. Vedal S, Welsh EV, Miller RR, Mueller NL. Desquamative interstitial pneumonia computed tomographic findings before and after treatment with corticosteroids. *Chest* 1988;93:215-217.
 49. 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;298:801-809.
 50. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19-33.
 51. Gould TH, Buist MD, Meredith D, Thomas PD. Fulminant desquamative interstitial pneumonitis. *Anaesth Intensive Care* 1998;26:677-679.
 52. Ferreira A, Collard HR. Idiopathic Interstitial Pneumonias. In: du Bois RM, Richeldi L, eds. *Interstitial Lung Diseases*. Eur Respir Mon, 2009,46,87-111.
 53. Harari S, Caminati A. Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis. In: du Bois RM, Richeldi L, eds. *Interstitial Lung Diseases*. Eur Respir Mon, 2009,46,155175.
 54. Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:9-14.
 55. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-2290.
 56. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001;17:122-132.
 57. Harari S, Caminati A. Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis. In: Costobel U, du Bois RM, Egan JJ, eds. *Diffuse Parenchymal Lung Diseases*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2007, vol 36, pp 264-274.
 58. Carlson RA, Hattery RR, O'Connell EJ, Fontana RS. Pulmonary involvement by histiocytosis X in the pediatric group. *Mayo Clin Proc* 1976;51:542-547.
 59. Bernstrand C, Cederlund K, Asstrom L, Henter JJ. Smoking preceded pulmonary involvement in adults with Langerhans cell histiocytosis diagnosed in childhood. *Acta Paediatr* 2000;89:1389-1392.
 60. Hirsch MS, Hong CK. Familial pulmonary histiocytosis-X. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:831-835.
 61. Hance AJ. Pulmonary immune cells in health and disease: dendritic cells and Langerhans' cells. *Eur Respir J* 1993;6:1213-1220.
 62. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-252.
 63. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;342:1969-1978.
 64. Aguayo SM, King TE Jr, Waldron JA, Sherritt KM, Kane MA, Miller YE. Increased pulmonary neuroendocrine cells with bombesin-like immunoreactivity in adult patients with eosinophilic granuloma. *J Clin Invest* 1990;86:838-844.
 65. Aguayo SM, King TE Jr, Kane MA, Sherritt KM, Silvers W, Nett LM, et al. Urinary levels of bombesin-like peptides in asymptomatic cigarette smokers: a potential risk marker for smoking-related diseases. *Cancer Res* 1992;52:2727-2731.
 66. Collard HR. Diseases: Other Entities of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. In: Costobel U, du Bois RM, Egan JJ, eds. *Diffuse Parenchymal Lung Diseases*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2007, vol 36, pp 175-184.
 67. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell. *Br J Cancer Suppl* 1994;23:4-10.
 68. Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M, Battesti JP, Hance AJ, Soler P. Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1531-1536.
 69. Housini I, Tomaszefski JF Jr, Cohen A, Crass J, Kleinerman J. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:523-530.
 70. Schönfeld N, Frank W, Wenig S, Uhrmeister P, Allica E, Preussler H, et al. Clinic and radiologic features, lung function and therapeutic in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993;60:38-44.
 71. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung. Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:385-396.
 72. Vassallo R, Ryu JH, Limper AH. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a 22 year experience at the Mayo Clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A63.
 73. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991;169:305-309.
 74. Xaubet A, Agustí C, Picado C, Guéréquiz S, Martos JA, Carrión M, et al. Bronchoalveolar lavage analysis with anti-T6 monoclonal antibody in the evaluation of diffuse lung diseases. *Respiration* 1989;56:161-166.
 75. Okutan O, Kartaloglu Z, Ilvan A, Deniz O, Silit S, Gorur R. Active pulmonary tuberculosis in a patient with Langerhan's cell histiocytosis Saudi Medical Journal 2006;27:401-402.