

## SİGARAYA BAĞLI DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

Ülkü Yılmaz TURAY

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Sigara, tüm dünyada erken ölümlerin ve morbiditenin en önemli önlenilebilir nedenidir. Altıbinden fazla kimyasal madde içeren sigara dumanının akciğer kanseri ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına neden olduğu günümüzde kesin olarak ortaya konmuştur<sup>(1)</sup>. Pulmoner parankim hücreleri ile sigara dumanının kompleks ilişkisi ise günümüzde tam olarak ortaya konmamıştır. Bu konuda sahip olduğumuz bilgilerin çoğu; az sayıda hasta içeren, farklı çalışma kurgularına sahip, retrospektif olgu serilerine dayanmaktadır (2).

Günümüzde sigaraya bağlı olduğu kabul edilen difüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH); pulmoner langerhans hücreli histiyositoz (PLHH), deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP), respiratuvar bronşiyolit- interstisyel akciğer hastalığıdır (RB-İAH)<sup>(3,4)</sup>. Son yıllarda sigaraya bağlı olarak gelişen akut eozinofilik pnömoni (AEP) olguları bildirilmiştir<sup>(5,6)</sup>. Epidemiyolojik gözlemler sigara içenlerde idyopatik pulmoner fibroz (İPF), romatoid artrit bağı interstisyel akciğer hastalığı, Goodpasture sendromu gelişme riskinin arttığını; sarkoidoz, radyasyon pnömonisi ve hipersensitivite pnömonisinin gelişme olasılığının ise azaldığını göstermektedir<sup>(7-11)</sup>.

### Respiratuvar Bronşiyolit, Respiratuvar Bronşiyolit-İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Sigara dumanı ile interstisyel akciğer hastalıkları arasındaki patogenetik mekanizma tam olarak ortaya konmamıştır. Tüm bu hastalıklarda primer hedef; terminal veya respiratuvar bronşiyollerdir<sup>(8)</sup>. Sigara içenlerde oluşan asemptomatik bronşiyolit ilk kez Niewoehner ve arkadaşları tarafından 1974 yılında tanımlanmıştır<sup>(12)</sup>. Sigara içenlerin büyük bir çoğunluğunda (> % 99) oluşan respiratuvar bronşiyolit (RB) respiratuvar bronşiyollerin birinci ve ikinci dallanmalarında pigmentli makrofajların bronşiyoler lümen, peribronşiyoler alveollerde birikimi ve bu alanlarda kronik inflamasyon ile karakterizedir<sup>(13,14)</sup>. Respiratuvar bronşiyolit, sigara dumanı maruziyetinin histolojik belirteçidir, genellikle asemptomatiktir. Sigara bronşiyoliti (smoker's bronchiolitis) olarak tanımlanan bu tür bronşiyolitli bireylerde düşük

volümlerde akım hızlarında azalma saptanır<sup>(14)</sup>.

Sigara içenlerin küçük bir bölümünde RB ile birlikte semptomatik interstisyel akciğer hastalığı oluşur, bu klinik tablo; 'respiratuvar bronşiyolit- interstisyel akciğer hastalığı' (RB-İAH) olarak tanımlanır. Respiratuvar bronşiyolit- interstisyel akciğer hastalığı, respiratuvar bronşiyolitin çok nadir rastlanan bir subtipidir<sup>(15)</sup>.

Histolojik olarak RB-İAH; respiratuvar bronşiyoller ve komşu alveollerde pigmentli makrofajlar ve interstisyel inflamatuvar değişimler ile karakterizedir. Fibrozis tipik olarak yoktur. Distal hava yolları korunmuştur. Yamalı dağılım göstermesi bir diğer tipik özelliğidir<sup>(16)</sup>.

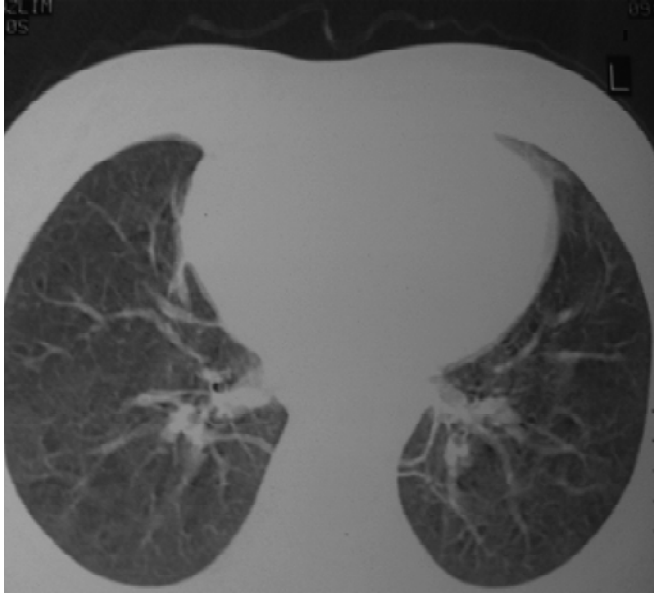
Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında sarı- kahverengimsiyah pigment içeren alveoler makrofajlar mevcuttur. Bu bulgu, asemptomatik sigara içicilerinin lavaj sıvı bulgularından farklı değildir<sup>(17)</sup>.

Hastalık genellikle 3.-4. dekatta görülür (Tablo I). Sinsi seyirli olan hastalığın başlangıç semptomları genellikle öksürük ve dispnedir. Fizik muayenede, inspiratuvar raller olguların yarısından fazlasında işitilir. Çomak parmak çok nadir bir bulgudur<sup>(4,18)</sup>. Göğüs radyografisinde; santral ve periferik bronş duvarlarında kalınlaşma ve buzlu cam opasiteleri izlenir<sup>(19)</sup>. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) izlenebilen bulgular; sentrilobüller 3 mm den küçük mikronodüller, sentrilobüller buzlu cam dansitesinde sınırları belirgin olmayan daha büyük nodüller, buzlu cam dansitesinde yamalı dağılım gösteren dansiteler, peribronşiyal, peribronşiyoler kalınlaşma, sentrilobüller amfizem ve hava hapsidir<sup>(19,20)</sup> (Resim 1). Nadiren tomurcuklanmış ağaç görünümü izlenebilir<sup>(21)</sup>. Bu radyolojik bulgular ağırlıklı olarak üst zonlarda gözlenir. Traksiyon bronşektazisi ve balpeteği akciğer genellikle gözlenmez<sup>(18,19)</sup>.

Solunum fonksiyon testlerinde; hafif-orta derecede mikst obstrüktif ve restriktif patern izlenir, difüzyon kapasitesinde azalma sık gözlenen bir bulgudur<sup>(4,18)</sup>. Ancak otuziki hasta içeren bir olgu serisinde, olguların % 36'sında tanı sırasında DLCO'nun normal olduğu bildirilmiştir<sup>(14)</sup>.

Tanı; altı ayın üzerinde sigara öyküsü bulunan olguda,

uygun klinik ve radyolojik bulguların varlığında, akciğer biyopsi örneğinin değerlendirilmesi RB-İAH'ı destekliyorsa konur<sup>(4,18,19)</sup>. Rutin yaklaşımda BAL endikasyonu yoktur. Ayırıcı tanıda hipersensitivite pnömonisi ve sarkoidoz düşünülüyorsa transbronşiyal biyopsi önerilmemektedir. Seçkin yaklaşım, torokoskopik akciğer biyopsisidir<sup>(4)</sup>.



**Resim 1:** Respiratuvar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı; periferik yamalı buzlu cam görünümleri

Respiratuvar Bronşiyolit- İnterstisyel Akciğer Hastalığının prognozu iyidir, sağ kalım 10 yılın üzerindedir<sup>(18)</sup>. Günümüze kadar yayınlanan olgu serileri içerisinde bir olguda solunum yetmezliği ve ölüm bildirilmiştir<sup>(14)</sup>.

Tedavide en önemli yaklaşım; sigaranın bırakılmasıdır.

Beş olgu içeren bir olgu serisinde yalnızca sigaranın bırakılmasıyla, sentrilobüler amfizem gelişmediyse, sentrilobüler nodüllerin tamamen kaybolduğu, semptomlar ve DLCO'da düzelme olduğu bildirilmiştir<sup>(20)</sup>. Ancak otuziki olgu içeren bir başka çalışmada ise, RB-İAH'nın günümüze dek sanılanın aksine benign bir hastalık olmadığı, sigara bırakma, kortikosteroid ve immünsupresif tedavinin klinik, fizyolojik ve radyolojik parametrelerde belirgin düzelmeye neden olmadığı bildirilmiştir<sup>(14)</sup>. Bu olguların izleminde temel yaklaşım; semptomlar, fizyolojik bozulma, radyolojik olarak lezyonların yoğunluğu çok şiddetli değilse sigaranın bırakılması ve yakın takiptir<sup>(4)</sup>. Takipte progresyon saptanırsa, kortikosteroid tedavi düşünülmalıdır, yukarıda da belirtildiği gibi bu tedaviye yanıt değişkendir<sup>(4,14,22,23)</sup>.

### Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni ilk kez 1965 yılında Liebow tarafından alveoler epitel hücrelerinin deskuamasyonu sonucu olduğu öne sürülerek tanımlanmıştır<sup>(24)</sup>. Daha sonra alveoler lümendeki bu hücrelerin alveoler makrofajlar olduğu ortaya konmuştur.

Deskuamatif İnterstisyel Pnömonili olguların % 90'ından fazlasında etyolojik neden sigaradır<sup>(23)</sup>. Nadiren, hepatit C gibi viral enfeksiyonlar, nitrofurantoin gibi ilaçlar, çevresel ve mesleki nedenlere bağılı oluşabilmektedir<sup>(22,23)</sup>.

Hastalık genellikle genç erişkinlerde izlenmektedir, semptomlar 3-4. dekatta başlamaktadır. Semptomları; sinsi başlangıçlı öksürük ve dispnedir. Ateş, terleme, kilo kaybı, halsizlik, miyalji, göğüs ağrısı gibi semptomlar eşlik edebilir. Olguların % 60'ında çomak parmak vardır. Olguların hemen

**Tablo 1:** Sigaraya bağılı difüz parankimal akciğer hastalıklarının klinik özellikleri

Özellik	RB-İAH	DİP	PLHH	AEP
Sigara	%100	%90	>%90	% 30-50
Yaş	3-5. dekat	3-5. dekat	3-4. dekat	3-5. dekat
Cinsiyet	Erkeklerde ↑	E/K: 2/1	Kadınlarda ↑	Erkeklerde ↑
Başlangıç semptomu	Öksürük, dispne	Öksürük, dispne	Öksürük, dispne	Akut öksürük, dispne, ateş
Raller	~% 50	~%60	Yok	%60-70
Çomak parmak	Nadir	~%50	Nadir	-
Plevral tutulum	-	-	% 10-15 pnömotoraks	Plevral efüzyon sık
Ekstra pulmoner tutulum	-	-	% 15	-
Akciğer grafisi	İnterstisyel veya normal	İnterstisyel, yamalı buzlu cam	İnterstisyel/kistik, bazaller korunur	Alveoler veya alveoler-İnterstisyel
YRBT	Yamalı buzlu cam	Alt zonlarda belirgin yamalı buzlu cam	B azaller korunur, nodüller ve kistler	Konsolidasyon, buzlu cam, interlobuler septal kalınlaşma
Solunum fonksiyonları	Obstrüktif+restriktif veya normal	Restriktif	Obstrüktif veya restriktif	Restriktif
Tedavi	Sigaranın bırakılması	Sigaranın bırakılması, kortikosteroid	Sigaranın bırakılması, kortikosteroid(?)	Kortikosteroid
Steroidlere yanıt	Tam değil	Tam değil	Tam değil	Tam
Prognoz	İyi	İyi	İyi	İyi

hepsinde DLCO düşüktür, solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern saptanır<sup>(2,4,22,23)</sup>(Tablo I).

Göğüs radyografisi normal olabildiği gibi sıklıkla bilateral, alt zonlarda belirgin buzlu cam görünümleleri izlenir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide ise; alt akciğer zonlarında, periferik yerleşimli, yamalı buzlu cam görünümlelerine subplevral yerleşimli fibrozis eşlik edebilir. Olguların büyük bir çoğunluğunda buzlu cam görünümü tedavi ile geriler, % 20 olguda ise yerini fibrozisin göstergesi olan retiküler paterne bırakır<sup>(25)</sup> (Resim 2).



**Resim 2:** Deskuamatif interstisyel pnömonili olgunun yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinde retiküler patern, subplevral fibrozis alanları.

Deskuamatif interstisyel pnömoninin başlıca histopatolojik bulgusu; alveoler boşlukların pigment yüklü alveoler makrofajlarla dolu olmasıdır. Hafif derecede interstisyel inflamasyon ve alveoler septal kalınlaşma olabilir ancak fibroblastik fokus yoktur<sup>(22)</sup>. Kimi zaman DİP ve RB-İLD'nin histopatolojik ayrımı güç olabilir; DİP daha üniform özellikte dağılım gösterirken, RB-İLD bronkosentrik yerleşme eğilimindedir, lenfoid folikül ve eozinofilik infiltrasyon DİP'de daha fazla izlenmektedir<sup>(26)</sup>.

Bronkoaleoler lavaj tanısız değildir, pigment yüklü makrofajlar mevcuttur<sup>(17)</sup>. Kesin tanı için cerrahi akciğer biyopsisi gereklidir<sup>(23)</sup>.

Başlıca tedavi; sigaranın bırakılmasıdır, sigaranın bırakılması ile hastalıkta regresyon bildirilmiştir<sup>(27)</sup>. Kortikosteroidlerin etkililiğinin değerlendirildiği randomize, kontrollü çalışma yoktur, tedavide genellikle oral prednisolon 40-60 mg/gün dozunda başlanması, başlangıç dozunda 1-2 ay devam edildikten sonra 6-9 ayda doz düşülerek kesilmesi önerilmektedir<sup>(28)</sup>. Hastaların 2/3'ü tedavi ile stabil kalmakta veya regresyon göstermektedirler<sup>(22)</sup>. Sitotoksik ve immünsupresif tedavinin etkinliği tam olarak belirlenmemiştir<sup>(4)</sup>.

Prognoz genellikle iyidir, 5 ve 10 yıllık sağkalımlar; sırasıyla % 95,2 ve % 69,6 olarak bildirilmiştir<sup>(29)</sup>. Sigara içmeye devam edenlerde progressif hastalık ve ölüm oluşabilmektedir<sup>(23)</sup>.

### **Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositoz**

Daha önceleri histiositozis X, eozinofilik granülom, pulmoner Langerhans granümatozisi olarak da isimlendirilen pulmoner Langerhans hücreli histiositoz (PLHH).

Langerhans hücrelerinin (LH) kontrolsüz proliferasyonu ve infiltrasyonu ile karakterli hastalık spektrumunun bir alt grubudur. Tek başına akciğerler tutulabileceği gibi diğer organlarla birlikte tutulum olabilir<sup>(30)</sup>. Langerhans hücreli histiositoz 'Histiosit Topluluğu' tarafından tutulan organ sayısına göre sınıflandırılmıştır<sup>(31)</sup>. Letterer-Siwe hastalığı ve Hand-Schuller-Christian sendromu hastalığın erken yaşlarda görülen multisistemik formlarıdır. Tek sistem hastalığı; tek organ tutulumu ile (kemik, akciğerler, deri) karakterli ve daha benign seyirlidir, spontan regresyon gelişebilir<sup>(31,32)</sup>. Multisistemik hastalıkta pulmoner tutulum nadirdir. İzole pulmoner tutulum; spesifik epidemiyolojik ve klinik özellikleri olması nedeniyle ayrı bir klinik antite olarak değerlendirilmektedir<sup>(31,33)</sup>.

### **Epidemiyoloji**

Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz genellikle sigara içen, 20-40 yaşlarında genç erişkinlerde görülmektedir<sup>(30,32)</sup>. Kadın-erkek dağılımı çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir. Eski çalışmalarda erkek predominansı bildirilirken, son çalışmalarda kadınlarda biraz daha yüksek oranlarda bildirilmektedir<sup>(34-37)</sup>.

Pulmoner Langerhans hücreli histiositozun kesin insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Geniş bir cerrahi biyopsi serisinde olguların %5'ini PLHH oluşturmuştur<sup>(38)</sup>. İnterstisyel akciğer hastalığı tanısının klinik ve radyolojik olarak konduğu 1382 olgulu bir başka çalışmada; PLHH'ın %6.6 lık kesimi oluşturduğu bildirilmiştir<sup>(39)</sup>. Pulmoner Langerhans hücreli histiositozun seyrinde spontan remisyon oluşabilmesi, kimi zaman semptom vermemesi ve ileri evre hastalıkta histolojik bulguların nonspesifik olması nedeniyle bu hastalığın prevalansını kesin olarak değerlendirmek güçtür<sup>(32)</sup>.

Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz ile ilgili başlıca epidemiyolojik faktör; sigara içimidir, olguların % 90'ında sigara öyküsü mevcuttur<sup>(40)</sup>. Sigaranın tüm dünyada yaygın kullanımına rağmen PLHH'nin düşük insidansı, hastalığın gelişiminde bireysel yatkınlığın söz konusu olduğunu düşündürmektedir<sup>(32)</sup>.

Hastalığın sigara ile ilişkisini ortaya koyan kanıtlar; deneysel, epidemiyolojik ve klinikopatolojik gözlemlere

dayanmaktadır<sup>(40)</sup>. Bu ilişkiyi gösteren klinikopatolojik gözlemler; asemptomatik sigara içenlerin akciğerlerinde langerhans hücre sayısının artması, lezyonların bronşiyol merkezli dağılımı, PLHH ve diğer sigaraya bağılı histolojik görünümlerin bir arada olması, bu hastalık nedeniyle transplantasyon uygulanan hastalarda, sigaraya başlama sonrası hastalığın rekürrensi, sigaranın bırakılması ile hastalığın regresyonudur<sup>(41-45)</sup>. Epidemiyolojik gözlemler; PLHH hastalarının çok büyük bir bölümünün sigara içmesi, çocukluk çağında LHH tanısı alan bireylerin ileri yaşlarda sigara içmeleri ile PLHH gelişimidir<sup>(30,37,40)</sup>. Deneysel gözlemler; sigaraya maruz kalan farelerin akciğerlerinde dentritik hücre sayısında artış olmasıdır<sup>(46)</sup>.

### Patogenez

Langerhans hücreleri; başlıca fonksiyonları T hücrelerine antijen sunmak olan, kemik iliği kaynaklı dentritik hücrelerin spesifik bir alt grubudur. Bu hücreler başlıca trakeobronşiyal epitel altında yer alırlar. Antijenlerin inhalasyonu sonrasında LH bölgesel lenf bezlerine göç ederek lenfosit proliferasyonunu uyarırlar. Bu hücreler inflamatuvar lenfositik yanıt stimülasyonunun yanısıra, zararsız antijenlere karşı tolerans gelişimini de sağlarlar<sup>(32,40,47)</sup>.

Dentritik hücrelerin LH'ne farklılaşması ve bu hücrelerin kemotaksisi için ortamda GM-CSF, TGF  $\beta$  ve makrofaj inflamatuvar protein (MIP-3 $\alpha$ ) (CCL 20) bulunması gereklidir<sup>(32,47)</sup>. Sigara, asemptomatik sigara içen bireylerde ve PLHH'li hastalarda LH'nin akciğerlere göçüne neden olmaktadır<sup>(44)</sup>. Bu bulgu sigaranın LH göçüne neden olan sitokinlerin salınımına neden olduğunu düşündürmektedir. Olasılıkla sigara alveolar makrofajlar, hava yolu epitel hücreleri ve fibroblastlardan kontrolsüz bir şekilde TNF  $\alpha$ , GM-CSF, TGF  $\beta$  salınımını sağlayarak LH'nin akümülyasyonunu sağlamaktadır<sup>(40)</sup>. Ayrıca LH'nin lenf bezlerine göçünü düzenleyen CCR 7 gibi kemokin reseptörlerinde oluşan patolojik nedenle LH göç edememekte ve peribronşiyal bölgede toplanmaktadır<sup>(48)</sup>.

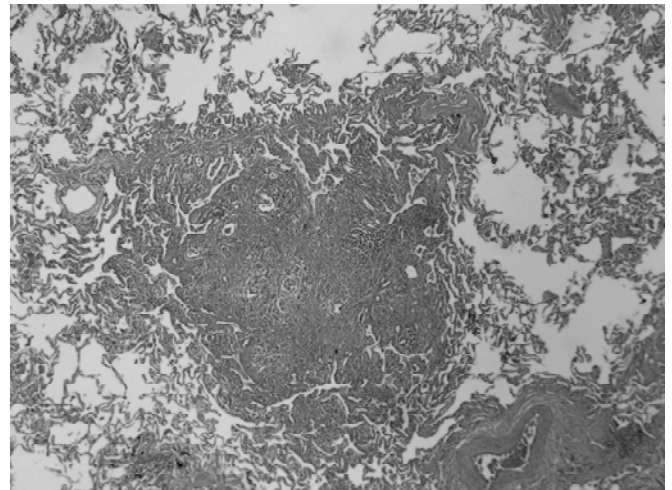
Sigaranın bu sitokin kaskadını nasıl başlattığı ile ilgili hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden biri; sigaranın nöroendokrin hücrelerden bombesin like peptid salınımına neden olması ve bu mediatörün sitokin salınımını indüklemesidir, ayrıca sigara dumanında bulunan tobacco glikoprotein ve tütün antijenlerine karşı oluşan dolaşımdaki immünkompleksler patogenezde suçlanmaktadır<sup>(30)</sup>.

### Patoloji

Aktive LH'nin oluşturduğu, distal bronşiyol duvarında yerleşen ve bu bölgede destrüksiyona neden olan

granülomlar PLHH'un spesifik patolojik bulgusudur<sup>(32)</sup>. Karakteristik lezyonlar LH'nin yanı sıra plazma hücreleri, lenfositler, fibroblastlar ve pigmentli alveoler makrofajlar içerir. Langerhans hücreleri PLHH lezyonlarının tipik özelliğidir, bu hücreler ışık mikroskobu ile ayırdedilebilmektedir, şüpheli lezyonlarda immün histokimyasal boyama önerilmektedir. Bu hücreler CD1a ve S100 ile immünhistokimyasal boyanma göstermektedirler<sup>(32)</sup>. Elektron mikroskopik olarak da LH'ne özgü, Birbeck granülleri olarak adlandırılan spesifik intrasitoplazmik organeller gösterilebilir.

Başlangıçta sellüler özellikte olan lezyonlar, intermediate sellüler, fibrotik ve sonuçta tamamen fibrotik nodüle doğru progresyon gösterir. Lezyonların komşu septalara uzanması sonucunda tipik yıldızimsı (stellat) görünüm ortaya çıkar. Nodüllerde kavitasyon izlenebilir. Hastalığın ileri evrelerinde hücreden fakir fibrotik lezyonlar oluşur. Bu evrede patolojik tanı; tipik yapı ve dağılım gösteren fibrotik skar lezyonları (stellat skar) ile konur<sup>(49)</sup>. Respiratuvar bronşiyolit ve amfizem hemen her zaman tipik PLHH lezyonlarına eşlik eder. Lezyonlara komşu alveollerde pigmentli alveoler makrofajların akümülyasyonu 'DIP like' reaksiyon olarak tanımlanır, oldukça sık gözlenir<sup>(42)</sup>. Vasküler yapılarda tutulum siktir, vaskülopati nedeniyle pulmoner hipertansiyon bu olgularda oldukça sık ortaya çıkar<sup>(50)</sup> (Resim 3).



**Resim 3:** Pulmoner langerhans hücreli histiositoz olgusunda interstisyel sellüler nodüler infiltrasyon ( H&E X40).

### Klinik Bulgular

Hastaların % 25'inden fazlasında başlangıçta semptom yoktur. Semptomatik olgularda en sık başlangıç semptomu kuru öksürük ve dispnedir. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ve anoreksi gibi konstitüsyonel semptomlar 1/3 olguda tabloya eşlik eder<sup>(37)</sup>. Olguların % 10-15'inde başlangıç semptomları; pnömotoraksa bağılı göğüs ağrısı ve dispnedir<sup>(51)</sup>. Pnömotoraks genç erkek hastalarda daha sık ortaya çıkar. Hastalığın seyirinde

herhangibir zamanda bilateral ve/veya tekrarlayan nitelikte olabilir<sup>(32,37,40,51)</sup>. Göğüs ağrısı pnömotoraks dışında, kot tutulumuna bağlı olabilir. Hastalar kimi zaman nedeni açıklanamayan plöritik tipte göğüs ağrısı tanımlarlar<sup>(30)</sup>.

Erişkinlerde gelişen PLHH genellikle yalnızca akciğerleri tutar (32). Olguların % 20'sinde kemik tutulumu ve buna bağlı ağrı, % 5'inde hipotalamik tutulum ve buna bağlı diyabetes insipidus; poliüri, polidipsi gelişebilir. Ayrıca deri tutulumuna bağlı kutanöz raş, yüzeysel lenf bezlerinde tutulum, karaciğer ve dalak tutulumuna bağlı abdominal rahatsızlık gelişebilir<sup>(30,32,40)</sup>.

Fizik muayene genellikle normaldir. Solunum seslerinde azalma, ekspiryumda uzama, ronküsler ve raller işitilebilir. Çomak parmak nadir bir bulgudur<sup>(30,40)</sup>.

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz seyirinde gelişebilecek pulmoner hipertansiyon ve solunum yetmezliğinin sıklığı bilinmemektedir<sup>(30,52)</sup>. Hastalık bronşiyoller ile birlikte pulmoner vasküler yapıları, özellikle de venülleri tuttuğundan klinik seyirde pulmoner hipertansiyon gelişebilmekte, pulmoner venooklüziv hastalığı taklit eden bir klinik tablo ortaya çıkabilmektedir<sup>(52,53)</sup>.

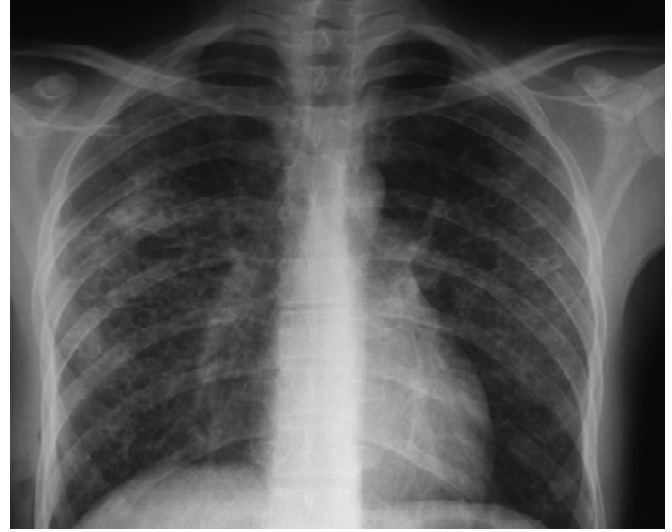
#### Solunum Fonksiyon Testleri

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozlu hastaların % 75'inde hastalığın süresi ve anatomik yaygınlığına bağlı olarak değişen derecelerde solunum fonksiyon testlerinde patoloji saptanır<sup>(54)</sup>. Pulmoner vasküler ve parankimal tutulumla ilgili olarak karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma en sık rastlanan fonksiyonel patolojidir (% 60-85)<sup>(32,37,40,54)</sup>. Obstrüksiyon, hastalığın erken evrelerinde peribronşiyoler inflamasyon ve fibroze, daha ileri evrelerde eşlik edebilen amfizeme bağlıdır. Bazı olgularda yoğun fibroze bağlı restriksiyon izlenebilir. Akciğer volümlerinde vital kapasite(VK) azalırken rezidüel volüm (RV) artar. Total akciğer kapasitesi (TAK) normaldir. Özellikle kistik lezyonlar fazla ise RV/TAK oranı artmış bulunur<sup>(32,37)</sup>. Arteriyel kan gazları hastalığın erken dönemlerinde normaldir. Egzersiz alveole-arteriyel oksijen gradientinin artmasına ve hipoksemiye neden olabilmektedir, hastalarda gelişebilen egzersiz limitasyonu vasküler patolojiye bağlanmaktadır<sup>(55)</sup>.

#### Radyolojik Özellikler

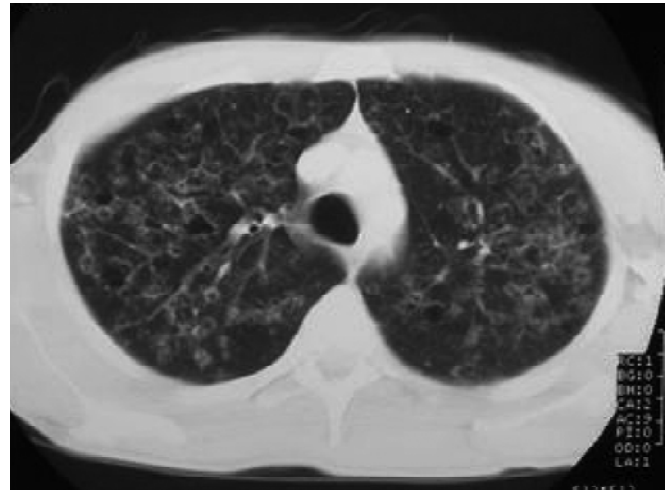
Olguların çoğunda göğüs radyografisi patolojiktir ve asemptomatik %25 olguda hastalığın tek kanıtı olabilir<sup>(3)</sup>. En sık ve en erken radyolojik görünüm; mikronodüler, retiküler, retikülonodüler dansitelerdir. Orta ve üst zon tutulumu belirgindir. İnfiltrasyonlar bilateral ve simetriktr. Kistik görünümler belirgin özellik değildir, sıklıkla

retikülonodüler dansiteler ile örtüşür<sup>(30,33,54)</sup>. Akciğer volümleri normal veya artmıştır, bu bulgu genellikle volümün azaldığı diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırımı sağlar<sup>(30,33)</sup>(Resim 4).



**Resim 4:** Pulmoner langerhans hücreli granülo-matozlu hastanın postero-anterior akciğer grafisinde bilateral orta ve üst zonlarda belirgin retiküler dansiteler.

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; PLHH'den şüphe edilen olgularda başlıca yol gösterici tetkiktir. İnce duvarlı kistler, kaviteli ve kavitesiz nodüller veya her ikisinin birlikte bulunması hastalığın başlıca bulgularıdır. Genellikle kistler irregüler yapıdadır. Akciğer bazallerinin, kostofrenik sinüslerin, orta lob ve lingula reseslerinin bulunduğu, üst ve orta zonların tutulduğu gözlenir<sup>(4,56)</sup>(Resim 5). İrregüler kist şekli, akciğer bazalleri ve reseslerin korunması özellikleri ile radyografik olarak lenfanjiyoleyomiyomatozdan ayırdedilebilir<sup>(4)</sup>. Buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve lenfadenopati hastalığın nadir bildirilen radyolojik bulgularıdır (42).



**Resim 5:** Pulmoner langerhans hücreli granülo-matozlu hastanın yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi kesitlerinde kistik görünümler.

## Tanı

Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozun kesin tanısı için transbronşiyal akciğer biyopsisi veya cerrahi akciğer biyopsisinde (sıklıkla torokoskopik biyopsi) LH'i içeren tipik lezyonların gösterilmesi gereklidir<sup>(32)</sup>. Bronşiyal mukoza biyopsi örnekleri tanıda yardımcı değildir. Hastalığın yamalı dağılım patemi göstermesi nedeniyle transbronşiyal biyopside tanı olasılığı düşüktür, kistik yapılar nedeniyle bu işlem sırasında pnömotoraks olasılığı yüksektir<sup>(32,40)</sup>. Bronkoalveoler lavaj hücre sayısı sıklıkla artmış; 10 hücre/mL üzerinde, alveoler makrofaj predominansı vardır, BAL lenfosit sayısı normal veya azalmış, tüm sigara içicilerde olduğu gibi CD4/CD8 azalmıştır. Langerhans hücrelerinin PLHH tanısında değerli olduğu bildirilmekteydi ancak daha sonra yapılan çalışmalarda duyarlılığın düşük, yalancı pozitif sonuçların sık olduğu bildirilmiştir<sup>(32)</sup>. Langerhans hücreleri genellikle, BAL'da asemptomatik sigara içicilerde % 3'ün üzerinde, alveoler hiperplazi ile ilişkili difüz interstisyel akciğer hastalıklarında % 4'ün üzerinde saptanmaktadır<sup>(54)</sup>. Langerhans hücrelerinin BAL'da % 5'in üzerinde olması ise PLHH için özgül ancak duyarlılığı düşük bir testtir (<% 25)<sup>(32)</sup>. Bronkoalveoler lavaj PLHH'nin, karakteristik lavaj bulguları olan difüz parankimal akciğer hastalıklarından ve P. Carinii (P jiroveci) gibi enfeksiyon hastalıklarından ayırımında değerlidir<sup>(32)</sup>. PLHH ile uyumlu klinik bulguların varlığında tipik YRBT bulguları ile tanı konabilmektedir. Genç, asemptomatik, sigara içen, radyolojik olarak üst ve orta zon yerleşimli nodüller ve kistik radyolojik patern gösteren bir olguda BAL'da yüksek makrofaj sayısı varlığında PLHH yönünde klinik şüphe yüksektir. Ancak sistemik semptomları ve kaviter nodülleri bulunan bir olguda mikobakteriyel enfeksiyon, sarkoidoz, Wegener granülomatozu, kaviter metastazlar, bronkoalveoler karsinom, septik emboli, P jiroveci pnömonisi gibi enfeksiyonların ayırıcı tanısı için cerrahi biyopsi gerekmektedir. YRBT'nin tanısal olmadığı durumlarda cerrahi (torokoskopik) biyopsi uygun tanısal yaklaşımdır<sup>(32,40)</sup>.

## Tedavi

Tedavi; hastanın sigara öyküsüne, akciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun düzeyi ve progresyon hızına, diğer organ tutulumları ve sistemik semptomların varlığına göre düzenlenir<sup>(40)</sup>. Tedavide en önemli yaklaşım sigaranın bırakılmasıdır<sup>(30,32,40)</sup>. Sigaranın bırakılması ile semptomların gerilediğini, radyolojik ve fizyolojik parametrelerde düzelme olduğunu bildiren yayınlar vardır<sup>(45)</sup>.

Pulmoner ve sistemik semptomları olan, solunum fonksiyonlarında hızlı bozulma gözlenen olgularda

kortikosteroid tedavi önerilmektedir. Sigaranın bırakılması ile kortikosteroid tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Retrospektif çalışmalarda kortikosteroidlerin hastalığın stabilizasyonunu, semptomatik düzelme ve pulmoner arter basıncında düşme sağladığı bildirilmektedir<sup>(30)</sup>. Kortikosteroid tedavi; 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednisolon başlanması ve 6-12 ayda doz düşülerek düzenlenmesi önerilmektedir<sup>(30,54)</sup>. Tüm hastalar 3-6 aylık intervallerle izlenmelidir. Dispneik hastalarda pulmoner hipertansiyon yönünden ekokardiyografik takip yapılmalı, pulmoner hipertansiyon varlığında sağ kalp kateterizasyonu uygulanmalı ve vazodilatatörlere cevaplılık değerlendirilmelidir<sup>(40)</sup>.

Multisistemik, progresif veya kortikosteroid tedaviye yanıtız olgularda; 2- klorodeoksiadenozin, vinblastin, metotreksat, siklofosamid, etoposid, eternacept gibi sitotoksik ilaçlar denemiştir. Bu ilaçlardan yalnızca 2- klorodeoksiadenozinin etkinliği gösterilmiştir<sup>(57)</sup>.

Pnömotoraks PLHH'de % 10-20 oranında gözlenmekte, göğüs tüpü ile tedavi edildiğinde nüks riski % 50 olarak bildirilmektedir. Yüksek nüks oranı nedeniyle ilk pnömotorakstan sonra cerrahi plörodez yapılması ve bu hastalar transplantasyona aday olduklarından plörektomiden kaçınılması önerilmektedir<sup>(51)</sup>.

Günümüzde PLHH'nin iyi pronoz kriterleri bilinmemektedir. Ancak retrospektif çalışmalara dayanılarak kötü prognostik kriterler; ileri yaş, multisistemik hastalık, uzamış sistemik semptomlar, pulmoner hipertansiyon, radyolojik olarak balpeteği görünümü, FEV1/FVC nin düşük, RV/TAK 'ın yüksek olması, kortikosteroid tedavi uygulanmış olması olarak bildirilmektedir<sup>(40)</sup>. Kötü prognostik kriterler taşıyan hastaların transplantasyon programına alınmaları önerilmektedir<sup>(32,40)</sup>.

Bu hastalarda malignite riski yüksek olduğundan lenfoma, myeloproliferatif hastalıklar ve epitelyal kanserler yönünden takip edilmelidir<sup>(32)</sup>.

## Akut Eozinofilik Pnömoni

Akut eozinofilik pnömoni (AEP); etyolojisi bilinmeyen, solunum yetmezliği, radyografik infiltrasyonlar ve akciğerlerin eozinofilik infiltrasyonları ile karakterli nadir bir hastalıktır. Günümüze kadar özellikle Japonya'dan sigara dumanına bağı akut eozinofilik pnömoni olguları bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. Shorr ve arkadaşları bir grup askeri personel içerisinde 18 olguda sigaraya bağı akut eozinofilik pnömoni bildirmişlerdir<sup>(6)</sup>.

Sigaraya ile ilişkili AEP olguları genellikle 3-4. dekatta genç erişkinler olmaktadır. Sigaraya başlama zamanı genellikle semptomların başlangıcından 1-2 ay önce

olmaktadır. Semptomları; dispne, öksürük, ateş ve halsizlik olmaktadır. Başlangıçta akciğer grafisinde alveoler veya mikst alveoler- interstisyel infiltrasyonlar saptanmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde; konsolidasyon, buzlu cam opasitelerine kimi zaman interlobüler septal kalınlaşmalar eşlik etmektedir. Hastalık seyrinde plevral efüzyon sık gözlenmektedir<sup>(5,6)</sup>. Tekrar sigaraya başladığında rekürrens gözlenmemesi, tolerans gelişimini düşündürmektedir<sup>(5)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 861- 65.
2. Flaerthy KR, Martinez FJ. Cigarette smoking in interstitial lung disease: concepts for the internist. *Med Clin N Am* 2004; 88: 1643- 53.
3. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking related interstitial lung diseases; a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122- 32.
4. Caminati A, Harari S. Smoking- related interstitial pneumonias and pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 299- 306.
5. Shintani H, Fujimura M, Ishiura Y, Noto M. A case of cigarette smoking- induced acute eosinophilic pneumonia showing tolerance. *Chest* 2000; 117: 277- 79.
6. Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, Shanks GD, Ockenhouse CF, Smoak BL, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004; 292: 2997- 3005.
7. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA and collaborating centers. Cigarette smoking: A risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242- 8.
8. Selman M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders. The never-ending story of smoke and disease. *Chest* 2003; 124: 1185- 87.
9. Nagai S, Hoshino Y, Hayashi M, et al. Smoking related interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 415- 9.
10. Moller DE, Chen ES. What causes sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 429- 34.
11. Johansson S, Bjermer L, Franzen L, et al. Effects of ongoing smoking on oesophagus cancer patients. *Radiother Oncol* 1998; 49: 41- 47.
12. Niewoehner D, Kleinerman J, Rice D. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Eng J Med* 1974; 291: 755- 8.
13. Fraig M, Sheesha U, Savici D. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647- 53.
14. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, Cool CD, Curran-Everett D, Chemiack RM, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: Long term outcome. *Chest* 2007; 131: 664- 71.
15. Myers JL, Veal CF, Shin MS. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880- 84.
16. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking- related lung diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21: 11- 35.
17. King TE Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993; 14: 693- 8.
18. 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.
19. Heynemann 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- 22.
20. Nakanishi M, Demura Y, Mizuno S, Ameshima S, Chiba Y, Miyamori I, et al. Changes in HRCT findings in patients with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease after smoking cessation. *Eur Respir J* 2007; 29: 453- 61.
21. Hansell DM. Small airways diseases: detection and insights with computed tomography. *Eur Respir J* 2001; 17: 1294- 1313.
22. 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.
23. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178- 84.
24. Liebow AA, Steer A, Billingsley JG. Desquamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39: 369- 404.
25. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, Hansell D, McGuinness G, Müller NL. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787- 90.
26. Craig PJ, Wells AU, Doffman S. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45: 275- 82.
27. Matsuo K, Tada S, Kataoka M, Thévenet F, Boudard C, Wiesendanger T, et al. Spontaneous remission of desquamative interstitial pneumonia. *Intern Med* 1997; 36: 728- 31.
28. Davies G, Wells AU, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease and desquamative interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 2004; 25: 717- 26.
29. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Eng J Med* 1978; 298: 801- 9.
30. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Medical progress: Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000; 342:

- 969- 78.
31. Favara BE, Feller AC, Pauli M. Contemporary classification of histiocytic/ Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157- 66.
  32. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272- 85.
  33. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology and clinical evolution of disease. *Chest* 2003; 123: 1673- 83.
  34. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management and outcome. *Cancer* 1999; 85: 2278- 90.
  35. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of the lung. Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine* 1981; 60: 385- 96.
  36. Götz G, Fichter J. Langerhans' cell histiocytosis in 58 adults. *Eur J Med Res* 2004; 9: 510- 4.
  37. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002; 346: 484- 90.
  38. Gaensler E, Carrington C. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 411- 26.
  39. Agostini C, Albera C, Bariffi F, Palma M, Harari S, Lusuardi M, et al. First report of the Italian register for diffuse infiltrative lung disorders. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 364- 8.
  40. Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 561- 71.
  41. Travis WD, Borok Z, Roum JH, Zhang J, Feuerstein I, Ferrans VJ, et al. Pulmonary Langerhans' cell granulomatosis: a clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 971- 86.
  42. Vassallo R, Jensen EA, Colby TV, Ryu JH, Douglas WW, Hartman TE, et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. High- resolution CT, histologic and functional correlations. *Chest* 2003; 124: 1199- 1205.
  43. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP. Relapsing pulmonary Langerhans' cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 288- 91.
  44. Casalaro MA, Bernaudin JF, Saltini C, Ferrans VJ, Crystal RG. Accumulation of Langerhans' cells on the epithelial surface of the lower respiratory tract in normal subjects in association with cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 406- 11.
  45. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452- 5.
  46. Zeid NA, Muller HK. Tobacco smoke induced lung granulomas and tumors: association with pulmonary Langerhans' cells. *Pathology* 1995; 27: 247- 54.
  47. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245- 52.
  48. Annelis NE, Da Costa CE, Prins FA, Willemze A, Hogendoorn PC, Egeler RM. Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans' cells underlies the pathogenesis of Langerhans' cell histiocytosis. *J Exp Med* 2003; 197: 1385- 90.
  49. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking related lung diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21: 11- 35.
  50. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216- 23.
  51. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Chest* 2004; 125: 1028- 32.
  52. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 216- 23.
  53. Hamada K, Teramoto S, Narita N. Pulmonary veno-occlusive disease in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis. *Eur Respir J* 2000; 15: 421- 3.
  54. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000; 55: 405- 16.
  55. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King Jr TE. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 426- 35.
  56. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997; 204: 497- 502.
  57. Goh NS, Mc Donald CE, MacGregor DP, Pretto JJ, Brodie GN. Successful treatment of Langerhans' cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Respirology* 2003; 8: 91- 4.