

İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

Aydanur KARGI

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıkları klinik ve radyografik bulguları ve patofizyolojik değişikliklerindeki benzer özellikleri nedeniyle bir arada kategorize edilmiş çok geniş bir hastalıklar spektrumunu oluştururlar. Bu çok çeşitli hastalıklar grubunu tanımlayan terminoloji ve hastalıkların sınıflandırılmaları konularında klinisyenler ve patoloğlar arasında görüş birliği yoktur. Bu derlemede interstisyel akciğer hastalıklarına klinik ve patolojik yaklaşımlar ve sıklıkla karşılaşılan hastalıkların ayırıcı tanısı özellikleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Akciğer hastalığı, interstisyel

SUMMARY

A wide spectrum of diseases with common pathophysiologic changes and radiographic and clinical findings are categorised as interstitial lung diseases. There has been disagreement for many years among clinicians and pathologists over the appropriate clinical and pathologic approaches to interstitial lung diseases and the differential diagnoses of the most common ones are summarized in this review article.

Key words: Lung diseases, interstitial.

İnterstisyel akciğer hastalıkları (IAH) klinik ve radyografik bulguları ve patofizyolojik değişikliklerindeki benzer özellikleri nedeniyle bir arada gruplandırılmış, 150-200 kadar farklı hastalıktan oluşan geniş bir hastalıklar spektrumunu içeren akciğer hastalıklarıdır. Önceleri seyrek görüldüğü sanılan IAH günümüzde neoplastik olmayan ve enfeksiyon dışı akciğer hastalıklarının %15'ini oluşturmaktadır. Bu çok çeşitli hastalıklar grubunu tanımlayan terminoloji ve bunların klinik ve patolojik olarak anlamlı olabilecek sınıflandırılması konularında sıkıntılar yaşanmaktadır. IAH'ı grubunun adlandırılmasında kullanılan terminolojilerin hiçbiri tam olarak doğru değildir. İnterstisyel terimi, bu hastalıkların çoğunda intraalveoler komponentde bulunması nedeniyle yanıltıcıdır. Diffüz, infiltratif terimi daha uygun olmakla birlikte bu gruptaki bazı hastalıkların lokalize formları olması nedeniyle her durum için geçerli değildir. Alveoler-kapiller blok terimi ise bu

hastalıkların günümüzde kabul gören patofizyolojik açıklamasını yansıtmadığı için yanıltıcıdır. Total akciğer kapasitesinin azaldığı bu grup hastalıklar restriktif akciğer hastalığı olarak da adlandırılırlar. Fakat, tüm bu terimler içerisinde en fazla benimsenen ve kullanılabilirlik kazanmış olanı interstisyel akciğer hastalığı terimidir (1,2,3).

IAH olarak kategorize edilen hastalıklar spektrumu çok geniş olup, bu spektruma gün geçtikçe yeni tanımlanan antiteler eklenmektedir. Bu durum, genel olarak benimsenmiş, ortak bir sınıflandırma sisteminin oluşturulmasını güçleştirmektedir. Patolojik reaksiyon paternleri ve etyoloji temel alınarak yapılan sınıflandırmalar genellikle yetersiz kalmıştır. Bu nedenle bazı otoriteler hastalıkların belirli alt kategoriler oluşturularak bir şemada liste edilmelerini önermektedirler (1,2).

IAH'na yaklaşımın ilk aşamasında belirli tanımlar

ve etyolojileri tanımda ve ayırt etmede çok önemli olan akut ve kronik hastalık ayırımının yapılması gerekmektedir. Ani başlayan ve bir kaç gün ya da hafta klinik seyri olan akut interstisyel akciğer hastalıklarının klasik örnekleri yetişkinin solunum güçlüğü sendromu (YSGS) ve yeni doğanın hyalen membran hastalığı (HMH)'dir. IAH'nın büyük bir kısmı ise klinik seyri aylar ya da yıllar süren kronik hastalıklardır. IAH'nı sınıflandırmanın daha sistematik bir formu akut ve kronik hastalıkları sebebi bilinenler ve bilinmeyenler olarak ayırmak olabilir. Tablo I'de

bu alt kategorilerde yer alan belli başlı hastalıklar görülmektedir (1,2,3).

Bu derlemede sırasıyla IAH'nda izlenen histopatolojik doku yanıt paternleri, bu hastalıkların ortak klinik ve radyografik bulguları ve sıklıkla karşılaşılan hastalıkların ayırıcı tanısal özellikleri gözden geçirilecektir. Son olarak klinisyenler ve patologlar tarafından farklı değerlendirilmeleri ve yeni tanımlanmış antitelerin eklenmiş olması nedeniyle idiyopatik IAH'ı üzerinde ayrıca durulacaktır.

Tablo I: Sebebi bilinen ve bilinmeyen akut ve kronik hastalıklar

Akut IAH:	Sebebi bilinen YSGS Sebebi bilinmeyen YSGS (Akut Interstisyel Pnömoni, Hamman-Rich Sendromu)
Kronik IAH:	
A. Sebebi bilinenler	
1) Çevresel ve Mesleki inhalantlar	
a) İnorganik tozlar (silicosis, asbestozis, kömür işçileri pnömokonyozu)	
b) Organik pnömokonyozlar (Alerjik pnömonitiser)	
c) Gaz, duman, aerosoller (oksijen toksisitesi, sülfür dioksit)	
2) İlaçlar ve toksinler	
Kemoterapötikler (busulfan, bleomycin)	
Antibiyotikler (nitrofurantion)	
Diğer ilaçlar (altın, penicilamin)	
Toxinler	
3) Enfeksiyon	
Viral (influenza, cytomegalovirus)	
Bakteriel (yaygın tbc)	
Fungal	
Parazitik (Pneumocystis carinii)	
B. Sebebi belli olmayanlar	
1) Sarkoidosis	
2) Kollajen-vasküler hastalıklar ve vaskülitler	
3) Goodpasteur sendromu	
4) İdiyopatik pulmoner hemosiderozis	
5) Eozinofilik pneumonia	
6) Histiosis X	
7) Alveoler proteinosis	
8) İdiyopatik interstisyel pnömoniler	

Histopatoloji

Akciğer dokusunun zedelenmeye karşı oluşturduğu histopatolojik yanıt paternleri kısıtlıdır. Bir çok zedeleyici etken benzer doku yanıtı uyandırabileceği gibi bir etken bu yanıtlardan birden fazlasına yol açabilir.

Aşağıda tanımlanan akciğer dokusuna özgü bellibaşlı histopatolojik yanıt paternleri organik ve inorganik pnömokonyozlar, kollajen vasküler hastalıklar, radyasyon, ilaç ve kimyasal maddelere bağlı zedelenmeler ve viral enfeksiyonlar gibi çok çeşitli durumlarda görülebilir. Akciğer dokusunda bu özel histopatolojik değişikliklere yol açacak etken ya da hastalıkların bulunmadığı idiopatik IAH ise Usual Interstisiyel Pnömoni (UIP), Deskuamatif Interstisiyel Pnömoni (DIP) gibi histopatolojik yanıt paternine göre adlandırılmıştır. Bu nedenle, IAH'nın tanınmasında ve ayırıcı tanısında histopatolojik bulguların hastaların çevre ve meslek öyküsü, klinik, radyolojik ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekir.

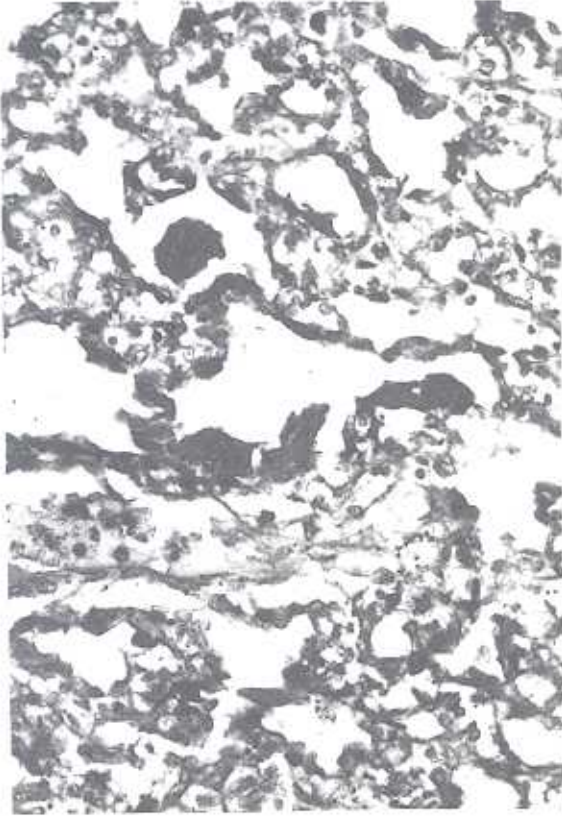
Diffüz alveoler hasar (DAH): Bu histopatolojik yanıt alveol kapiller bazal membranının akut zedelenmesi sonucu ortaya çıkar. YSGS'na yol açan bir çok etken DAH paterni oluşturur. DAH paterni 3 fazda değerlendirilir: a) Akut, eksüdatif faz, b) Subakut, proliferatif faz, c) Kronik, fibrotik faz.

Kapiller membranlar gastrik mayi aspirasyonu ya da toksik gaz inhalasyonunda olduğu gibi zedeleyici etken tarafından direk olarak zedelenebileceği gibi, sekwestre olan nötrofiller ve aktive olan komplementlerin kompleks kimyasal

etkileşimleri sonucunda da zedelenebilirler. Hayvan modellerinde DAH gelişimi için nötrofil sekuastrasyonunun gerekli olduğu gösterilmiştir (4). Nötrofillerin oluşturduğu serbest oksijen radikalleri endotel ve epiteli zedeler. Nötrofillerden salınan proteazlar ise yapısal proteinleri parçalar. Pulmoner makrofajlarda proteazlar ve ekosanoidler salarak etkili olurlar. Ayrıca inflamatuvar hücrelerden salınan growth faktörler, TNF alfa gibi sitokinler ve leukotrienlerinde zedelenmede rolü olduğu sanılmaktadır (5). Kapiller membran zedelenmesi ve artan geçirgenlik sonucu interstisyuma ve alveol boşluklarına geçen mayi DAH'da en erken izlenen morfolojik değişiklik olan ödeme neden olur. Akut fazda fibrin, plazma ve nekrotik epitel hücrelerinden oluşan ve alveol duktusları ve respiratuvar bronşioelleri döşeyen parlak cozinofilik materyale hyalen membran denilir (Şekil 1). Bu dönemde alveoller kollabedir. Pulmoner fonksiyon bozuklukları interstisiyel ödem ve surfaktanın dilue oluşu ya da inaktivasyonu sonucu oluşan alveol kollapsı ile açıklanmaktadır (1). Fonksiyonel rezidüel kapasite mayi birikimi sonucu azalmıştır. Bu durum atalekteziye yol açar. Bu hastalarda izlenen hipoksinin 2 nedeni vardır. En önemli neden perfüze olan fakat ventile olmayan çok sayıda alveol nedeniyle şant oluşumu, ikincisi ise kısmen ventile olan alveollerde ventilasyon ve perfüzyon arasındaki uyumsuzluktur.

DAH'ın subakut döneminde interstisyumda akut ve kronik inflamatuvar hücrelerin baskın olduğu, yer yer fibroblast proliferasyonunun başladığı görülür. Hyalen membranlar makrofajlar

tarafından fagosite edilerek ve hava boşluklarında oluşan granülasyon dokusu içerisinde organizasyonları sonucu ortadan kalkarlar. Şiddetli olgularda granülasyon dokusu alveol duvarına inkorpore olur. Alveol duvarları iri nükleollü, yer yer atipik olabilen rejenere tip II pnömositler ile döşelidir. Kronik evrede ise interstisiyel inflamasyon azalmıştır. Parenkimde yaygın fibrozis ve daha önce var olan hava boşluklarının oluşturduğu kistik yapılar bulunur. Kistik yapıları küboidal ya da skuamöz metaplastik epitel döşeyebilir. Bu evrede akciğer son evre ya da bal peteği akciğer görünümü almıştır (1,2,6).



Şekil 1: DAI ve hyalen membran oluşumu (HE,20X)

Usual Interstisiyel Pnömoni (UIP): Histolojik olarak UIP paternini oluşturan komponentlerden hiçbiri spesifik olmamakla birlikte bir bütün

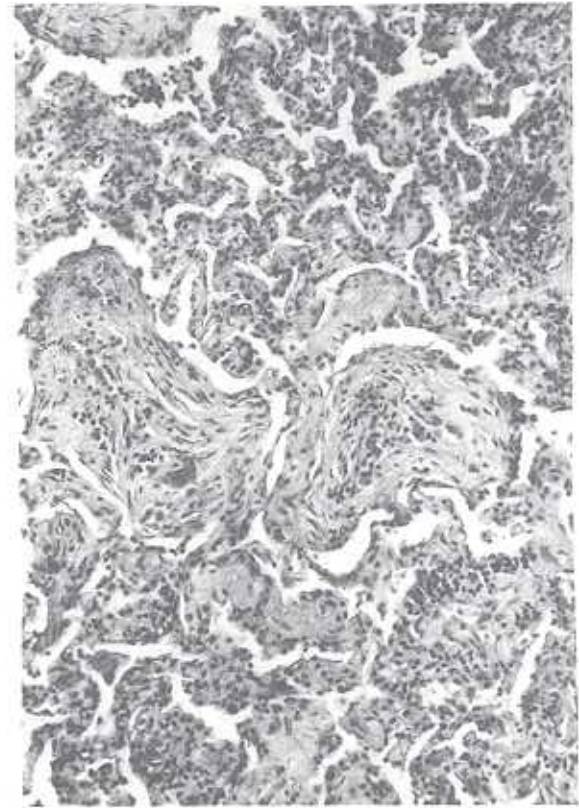
olarak değerlendirildiklerinde tanısal bir patern oluştururlar. En erken histolojik değişiklik interstisiyumda lenfosit, monosit ve daha az sayıda plazma hücreleri ve eosinofil lokositlerden oluşan infiltrasyondur. İnflamasyonun bulunduğu alveol septalarının çevrelediği alveol boşluklarında önce az sayıda monosit içeren proteinöz eksuda görülür. Bu eksudanın alveol duvarlarına yapıştığı ve interstisiyumda ortaya çıkan fibroblastlar tarafından infiltrate edildiği görülür. Daha sonra eksuda rejenere olan alveol epiteli ile kaplanır ve alveol duvarına katılır. Alveol septaları küboidal metaplazi olarak adlandırılan belirgin tip II pnömositler ile döşelidir. Fibroblastların ortaya çıkmasından sonra tedricen fibriller kollajen ve sonuçta skar dokusu gelişir. Eski skar dokuları kıyısında bulunan fibroblast odakları süregelen aktiviteyi gösterir. Son evrede hücreden yoksun yoğun interstisiyel skar dokusu görülür ve bu alanlar tüm interstisiyel pnömonilerin son evresi olan bal peteği akciğerden ayırt edilemezler. Hava boşlukları ve interstisiyumda tanımlanan inflamasyondan fibrozise kadar uzanan bu değişikliklerin haftalar ile ifade edilebilecek sürede tamamlandığı sanılmaktadır. UIP paterninin izlendiği hastalıkların klinik olarak yıllar süren yavaş ilerlemesi, düzensiz dağılmış odakların zaman içerisinde birbiri ardı sıra tutulumuna bağlanmaktadır. Bu nedenle de UIP paterninde aynı anda çok değişik evreleri yansıtan normal alanlardan, hafif inflamasyon ve skar dokusuna kadar değişen heterojen bir görünüm vardır ve bu heterojen görünüm UIP paterninin ayırt edici özelliğidir (1,6,7).

UIP paterninin bulunduğu olguların çoğunluğu idiyopatik olmakla birlikte bu patern organik ve inorganik pnömokonyozlar, ilaç, radyasyon ve kimyasal maddelere bağlı zedelenmeler ve kollajen vasküler hastalıkların akciğer tutulumu gibi diğer bir çok kronik interstisyel akciğer hastalıklarında da görülebilir (1,2).

Deskuamatif Interstisyel Pnömoni (DIP): DIP paterninde UIP'nin aksine oldukça üniform bir görünüm vardır. Bu patern interstisyumda inflamasyon, alveol epitellerinde küboidal metaplazi ve alveol boşluklarında çok sayıda makrofaj bulunuşu ile karakterizedir. Önceleri alveol boşluklarında bulunan hücrelerin dökülmüş epitel hücreleri olduklarının sanılması nedeniyle bu paterne deskuamatif adı verilmiştir. Fakat, elektron mikroskopik çalışmalar bu hücrelerin makrofaj olduğunu göstermiştir. DIP paterninde interstisyel inflamasyon UIP'ye göre daha azdır. Fibrozis ve bal peteği akciğer bulguları çok seyrek ya da yoktur (1,2,6).

Bronşiolitis Obliterans ve Organize Pnömoni (BOOP): Bronşiolitis obliterans bronşiol duvarında zedelenmeye yanıt olarak oluşan polipoid granülasyon dokusunun hava yolu lümenine doğru uzanması ve lümen içini doldurması ile karakterizedir. Çok çeşitli etkene karşı sıklıkla görülen ve idiyopatikde olabilen nonspesifik bir reaksiyon paternidir. Genel olarak tüm granülasyon dokularının oluşumunda görüldüğü gibi başlangıçta nekroz ve az ya da çok akut inflamatuvar hücre içeren eksuda vardır. Bu evrede nekrotizan akut bronşiolit tablosu izlenir. Bunu, granülasyon dokusu formasyonu ve

epitelde rejenerasyon ve metaplazi takip eder. Erken dönemde ödemli ve selüler olan granülasyon dokusu ileri evrelerde fibrotik skar dokusuna dönüşür. Bronşiolerde bulunan polipoid granülasyon dokusunun alveol duktuslarında ve alveollerde yer alması durumuna ise organize pnömoni denilir. Olguların çoğunda erken dönemde izlenen nekroz fokaldır ve daha sonra oluşan fibrotik polip dar bir sapla bronşiol duvarına tutulur. Fibroblast proliferasyonu nedeniyle proliferatif bronşiolitis obliterans da denilen bu durumda obstrüksiyon olmaz. Daha ender olarak bronşiol duvarlarında irreversibl skar dokusu oluşması sonucu lümenin daraldığı görülür. Konstrüktif bronşiolit de denilen bu durumda tam obstrüksiyon gelişebilir (1,8) (Şekil 2).



Şekil 2: BOOP paterni (HE, 20 X)

Lenfositik interstisiyel pnömoni (LIP): Interstisiyumu genişleten poliklonal, lenfoplasmositik infiltrat ve germinal merkez içeren lenfoid folliküller izlenir. Amiloid ya da amiloide benzer madde birikimi olabilir. AIDS'de izlenen pulmoner patolojik değişikliklerden biridir (9).

Dev hücreli Interstisiyel Pnömoni (DHIP): Alveol duvarlarında mononükleer hücre infiltrasyonu ve karakteristik olarak alveol boşluklarında dev hücreler vardır.

Son evre, bal peteği akciğer: Interstisiyel pnömonilerin son evresinde izlenen bal peteği akciğer paterni her iki akciğerde yaygın olarak görülür. Akciğer parenkimasında yaygın fibrozis, fibrotik alanlar içerisinde kalmış hava boşluklarının oluşturduğu küboidal ya da skuamoz metaplastik epitel ile döşeli kistik yapılar ile karakterizedir. Skar dokusu içerisinde yaygın düz kas metaplazisi olabilir.

IAH'nda DAH, UIP, DIP ve BOOP gibi akciğere özgü doku yanıt paternleri yanısıra granulomatöz enflamasyon, hemoraji, vaskülit gibi diğer doku ve organlarda da izlenen çok çeşitli yanıtlar izlenebilir.

KLİNİK

Akut IAH'nın klasik örneği olan YSGS klinik olarak konjestif kalp yetmezliği olmayan ve uygun risk faktörleri taşıyan kişide radyografik olarak diffüz, bilateral infiltratlar oluşu ve şiddetli hipoksi ya da pulmoner wedge basıncının 19mmHg'nin altında oluşu ile tanımlanır (2,10). YSGS klinik bir terim olup patolojik olarak DAH ile karakterizedir. Tok, enfeksiyon, travma, aspirasyon, ilaç toksisitesi, radyasyon, oksijen

toksitesisi, toksik gaz inhalasyonu ve çeşitli metabolik hastalıklar gibi çok çeşitli etkene bağlı olarak gelişebilir. Histopatolojik olarak DAH görülen, etkeni belli olmayan (idiopatik) YSGS olguları ise Akut Interstisiyel Pnömoni olarak adlandırılmaktadır. YSGS'u olan hastaların ortak klinik bulguları ani başlayan şiddetli dispne, takipne, oksijen tedavisine yanıt vermeyen siyanoz ve diffüz, bilateral akciğer infiltratlarıdır. Tüm tedaviye karşın mortalite oranı %50-75 arasındadır ve sepsisli hastalarda bu oran %90'a çıkabilir. Sağ kalan hastaların %50'sinde kronik interstisiyel akciğer hastalığı gelişir. Hastaların az bir kısmında iyileşme olur.

Kronik interstisiyel akciğer hastalıklı hastaların çoğunluğunda sinsi başlayan dispne baskın semptomdur. Bazı hastalarda dispneye eşlik eden öksürük, balgam çıkarma, kilo kaybı, daha az sıklıkla ise ateş ve gece terlemeleri olabilir. Hastalık çoğunlukla respiratuvar semptomlar nedeniyle, %20 kadar olguda ise rutin kontrol ya da sistemik bir hastalığın araştırılması sırasında çekilen göğüs radyografisi ile ortaya çıkarılır. Radyografide genellikle linear ya da düzensiz çizgiler, küçük nodüller, nodüller ve lineer opasitelerin oluşturduğu retikulonodüler ya da buzlu cam görüntüsü veren opasitelerden oluşan diffüz, bilateral infiltrasyon görülür. Bu değişik radyografik paternler yerleşim yerleri ile birlikte değerlendirildiğinde belirli patolojik antiteler ile ilişkili olabilir. Fakat, tek başlarına tanısal olmaları çok enderdir. Radyografinin tanısal olabildiği bir kaç durumdan birisi kuma benzer infiltratın olduğu mikrotitiasis, bir diğeri ise periferik buzlu cam paterninin bulunduğu kronik

eosinofilik pnömonidir. Yüzde 7 kadar hastada ise şiddetli interstisiyel hastalık bulunmasına karşın radyografileri normal olabilir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Kronik interstisiyel akciğer hastalıkları Tablo II'de görüldüğü gibi sebebi bilinenler ve bilinmeyenler olarak iki gruba ayrılabilir. Sebebi bilinen hastalıkların büyük bir kısmı dikkatli alınmış meslek, çevre, aile ve tıbbi özgeçmiş ve ilaç kullanımı öyküsü ile tanımlanabilir. Bir seride hasta öyküsünün hastaların %32'sinde tanı koydurucu olduğu bildirilmektedir. IAH'ı içerisinde en sık karşılaşılan pnömokonyozların tanınmasında en etkin yöntem detaylı alınmış çevre ve meslek öyküsüdür ve histopatolojik inceleme genellikle gerekmez. Histopatolojik değişiklikler ise UIP, granülomatöz iltihab ve bal peteği akciğer gibi etkene spesifik olmayan doku yanıtlarından oluşur. Fakat antrokoz pigmenti içeren makrofajların oluşturduğu makul ve nodüller kömür işçisi pnömokonyozu ve lamellar kollajen fibrillerinin oluşturduğu nodüller silikosiz lehine yorumlanabilir. Asbestoz cisimlerinin bulunuşu ise asbestoz için spesifiktir. Organik bir pnömokonyoz olarak kabul edilen ekstrinsik allerjik alveolit (EAA) olgularının akut, subakut ve kronik formları tanımlanmıştır. Akut formda, hastada aşırı duyarlılığa yol açan organik antijen ile temastan 4-6 saat sonra gelişen dispne, ateş, titreme ve halsizlik gibi semptomlar 18-24 saat kadar sürer. Akut formun klinik seyri ve hasta öyküsü oldukça karakteristiktir ve doku tanısı gerekmez. Kronik EAA gelişen olgularda radyolojik ve histolojik olarak son evre akciğer ile uyumlu yaygın fibrozis vardır ve diğer son evre

akciğer fibrozisi olgularından ayırt edilemezler. Subakut formun klinik seyri genel olarak kronik interstisiyel pnömonilerden ayırt edici özellik taşımaz ve bu formda doku tanısı gerekebilir. Histolojik incelemede interstisiyel mononükleer inflamasyon, alveol duvarlarında epiteloid histiositlerin oluşturduğu granülomlar ve bronşiolit oluşu EAA tanısını destekler.

Tablo II: Idiopatik interstisiyel pnömonilerin sınıflandırılmaları.

Orijinal	Modifiye
VIP*	UIP
DIP*	DIP
LIP*	LIP
DHIP*	Ağır metal(kobalt) akc. hst.
Bronşiolitis ve int. pnm.	BOOP
	AIP*(Hamman-Rich send.)
	NSIP*

* UIP:Usual interstisiyel pnömoni, DIP:Deskuamatif interstisiyel pnömoni, LIP:Lenfositik int. pnm., DHIP:Dev güreli int.pnm., AIP:Akut int.pnm., NSIP: Nonspesifik int. pnm.

Kronik interstisiyel akciğer hastalıkları kategorisinde yer alan hastalıklar arasında pnömokonyozlardan sonra sıklıkla karşılaşılan sarkoidozis 1975 yılında toplanan 7. Uluslararası sarkoidozis kongresinde tanımlandığı gibi etyolojisi bilinmeyen, bir çok sistemi tutan granülomatöz bir hastalıktır. Genç yetişkin hastalarda sıklıkla akciğer infiltrasyonu, bilateral hiler lenfadenopati, deri ve göz tutulumu ile ortaya çıkar. Tanı klinik ve radyolojik bulguların histolojik olarak gösterilen kazeifikasyon nekrozu içermeyen epiteloid histiositlerden oluşan granülomlar ile desteklenmesi ile konulur. İmmünolojik olarak gecikmiş tipte hipersensitivitede de baskılanma ve anormal ya da artmış immünglobulinler görülür. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olabilir. Prognoz, hastalığın başlama

paterni ile ilişkili olabilir. Akut ve şiddetli başlayan, eritema nodozumu olan hastalarda hastalığın spontan regresyonu görülebilir. Bunun aksine semptomların sinsi başladığı ve yavaş ilerlediği hastalarda progressif akciğer fibrozisi gelişebilir. Hastaların çoğunluğunda prognoz iyidir. Kortikosteroidler semptomları azaltır, inflamasyonu ve granülom oluşumunu baskılar.

Sarkoidozis, etyolojisi bilinmemesine karşın, immünolojik, radyolojik, klinik ve patolojik yönleriyle kapsamlı olarak araştırılmış, kavramsal karışıklığın olmadığı bir hastalıktır. Öte yandan, interstisiyel akciğer hastalıkları içerisinde 3. geniş grubu oluşturan idiopatik interstisiyel pnömoniler konusunda gerek terminoloji, gerekse bu grupta ki hastalıkların klinik ve patolojik tanımları konusunda uniformitenin sağlanamadığı görülmektedir. Bu nedenle bu derleme de idiopatik interstisiyel pnömoniler konusu daha kapsamlı olarak ele alınacaktır.

Idiopatik Interstisiyel Pnömoniler

Idiopatik interstisiyel pnömonilerin adlandırılması ve sınıflandırılması konularında klinisyenler ve patoloğlar arasında yaklaşım farklılığı vardır. Klinisyenler bu hastalıkları tek bir kategoride toplamakta ve bunları idiopatik pulmoner fibrozis, kriptojenik fibrözing alveolit, diffüz interstisiyel fibrozis ya da idiopatik interstisiyel pnömoni olarak adlandırmaktadırlar. Patoloğlar ise bu hastalıkları ilk olarak Liebow'un 1975 yılında yaptığı ve daha sonra modifiye edilen sınıflandırma sistemleri içinde kategorilere ayırmaktadırlar. Bu sınıflandırmalar Tablo II'de verilmiştir.

Klinik olarak idiopatik pulmoner fibrozis olarak kategorize edilen olguların çoğunluğunu oluşturan

UIP kronik olarak progressif bir hastalık olup mortalite oranı %60'ın üzerindedir. UIP hastalarının çoğunluğu steroid yanısıra siklofosfamid ve azatiopirin ile tedavi edilir. Öte yandan çok daha seyrek karşılaşılan DIP olguları steroide iyi yanıt verirler ve prognozları UIP'den daha iyidir. Klinisyenler DIP'nin UIP selüler erken evresini yansıttığı ve bu iki antitenin idiopatik pulmoner fibrozis, kriptojenik fibrözing alveolit gibi adlarla adlandırılan tek bir hastalık spektrumunu oluşturduklarını düşünmektedirler. Patoloğlar ise DIP ve UIP'yi erken evrelerinde birbirinden ayırt edilebilen farklı histopatolojik paternler oluşturmaları ve tedavi ve prognozlarının farklı olması nedeniyle iki ayrı hastalık olarak değerlendirmektedirler. DIP ve UIP'nin iki ayrı hastalık ya da aynı hastalığın spektrumu içinde yer alan değişiklikler olarak değerlendirilmesine bakılmaksızın bu iki paternin ayırt edilmesi klinik olarak önemlidir.

Idiopatik interstisiyel pnömoniler kategorisinde yer alan akut interstisiyel pnömoniler de ender görülür. Sebebi bilinmeyen, idiopatik YSGS olguları günümüzde akut interstisiyel pnömoni olarak adlandırılmaktadırlar. Akut interstisiyel pnömoni teriminin Hamman-Rich tarafından tanımlanan orijinal olguları tanımlayan en iyi terim olduğu görüşü hakimdir. Histopatolojik olarak DAH'nin organizasyon evresine benzer şekilde diffüz interstisiyel fibroblast proliferasyonu izlenir. Klinik seyri hızlı olan bu hastalıkta mortalite oranının %90'a vardığı bildirilmektedir.

Lenfositik interstisiyel pnömoni (LIP) diğer bir ender görülen idiopatik interstisiyel pnömoni formudur. LIP, idiopatik bir hastalık olmakla

birlikte Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülme sıklığı nedeniyle patogenezinde immünolojik faktörlerin rol oynadığı sanılmaktadır. Kadınlarda daha sık olmak üzere her yaş grubunda görülebilir. Klinik seyri konusunda farklı bildiriler vardır. Bazı serilerde steroide iyi yanıt vermediği, diğerlerinde ise iyi yanıt alındığı bildirilmiştir. Olguların çoğunluğu kronik seyrlidir ve LIP mortaliteye yol açmaz. LIP'nin MALT(mukoza ile ilişkili lenfoit doku) lenfomaları ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Herbert ve arkadaşları LIP'nin mukoza ile ilişkili lenfoit dokunun polimorfik, fakat klonal neoplazisi olduğunu öne sürmüşlerdir (19). Histopatolojik kriterler ve immünofenotipik bulgular ile LIP olgularının büyük bir kısmı malign lenfomalardan ayırt edilebilir. LIP olarak tanımlanan olguların az bir kısmının ise malign lenfomaya dönüştüğü bildirilmektedir (1,20).

Dev hücreli interstisiyel pnömoni: Bu paternin görüldüğü olgular çok enderdir. Son çalışmalar bu olguların büyük bir kısmının kobalt ile ilişkili olduklarını göstermektedir (21).

Idiopatik BOOP: Dikkatli ve ayrıntılı bir klinik değerlendirme sonucu BOOP paternin oluşabildiği çeşitli organize olan enfeksiyonlar, aspirasyon, toksik gaz inhalasyonu, ilaç reaksiyonları ve kollajen vasküler hastalıklar gibi pek çok nedenin dışlandığı ve histopatolojik olarak BOOP paterninin baskın olduğu kronik interstisiyel akciğer hastalıklarına verilen addır. Idiopatik BOOP, klinik seyri ve tedavisindeki farklılıklar nedeniyle diğer idiopatik interstisiyel akciğer hastalıklarından, özellikle de UIP'den ayırt edilmelidir. Idiopatik BOOP 40-70 yaşları arasında daha fazla

olmak üzere her iki cinste eşit olarak görülür. Semptomatik BOOP olgularının 3/4'ü steroidlere iyi yanıt verir ve bunlarda resolusyon ya da duraklama görülür. Semptomların hafif olduğu olgularda tedavisiz iyileşme görülebilir. Olguların az bir kısmında ise hastalık progressiftir (22-24). Bu antitelere ek olarak son zamanlarda Katzenstein ve arkadaşları tarafından histopatolojik olarak UIP'den ayırt edilmesi çok zor olan, fakat prognozunun UIP'den çok daha iyi olduğu bildirilen nonspesifik interstisiyel pnömoni olarak adlandırılan olgular bildirilmiştir. Benzer olguların selüler interstisiyel pnömoni adıyla Youse ve arkadaşları ve Tazelaar ve arkadaşları tarafından da bildirildiği görülmektedir (25,26).

LIP ve dev hücreli pnömonilerin histopatolojik paternleri oldukça karakteristiktir ve diğer idiopatik interstisiyel pnömoni paternlerinden ayırt etmek zor değildir. Öte yandan prognoz ve klinik seyirlerinde farklılıklar olan DIP, UIP, BOOP, AIP olgularının histopatolojik ayırtıcı tanısı daha güç olabilir. Nonspesifik interstisiyel pnömonileri ise UIP'den ayırt etmek olanaksız olabilir. Tablo III'de idiopatik interstisiyel pnömonilerin histopatolojik özellikleri, tedavi ve prognozlarında ki farklılıklar özetlenmiştir.

Sonuç olarak, dikkatli bir klinik değerlendirme ile sebebi bilinen ve bilinmeyen pek çok interstisiyel akciğer hastalığının tanısının doku incelemesi gerekmeden konulabildiği görülmektedir. Bunlar arasında klinik olarak sarkoidosis düşünülen olgularda tanının desteklenmesi yönünden doku tanısı gereklidir ve transbronşiyal biyopsi (TBB) ile tanı konma oranı yüksektir. Wegener granülomatozisi ve EAA'nin subakut formu gibi

seyrek karşılaşılan durumlarda da açık akciğer biyopsisi gerekebilir. Öte yandan sebebi bilinmeyen kronik interstisiyel akciğer hastalıkları arasında kollajen vasküler hastalıkların akciğer tutulumu gibi klinik olarak tanımlanabilen bir çok durum dışlandıktan sonra geriye kalan grubu oluşturan idiopatik interstisiyel akciğer hastalıklarının tanısının konulmasında doku

incelenmesi gereklidir. Bu olgularda histopatolojik paternin doğru analizi önemlidir ve TBB ile elde edilen küçük doku örneğinde paternin tamamının değerlendirilmesi olası değildir. Bu nedenle bu gibi olgularda minitorakotomi ya da VATS eşliğinde elde edilen akciğer parenkim biyopsilerinin alınması gerekir.

Tablo III: Idiopatik interstisiyel pnömonilerin histopatolojik ve klinik özellikleri

Histoloji	Prognoz	Stereoide yanıt
UIP Aynı anda normal,int. inflamasyon ve fibroze kadar değişen heterojen görünüm.	Kötü %60 mortalite.	Kötü
DIP Intraalveoler baskın olduğu üniform patern.	İyi.	İyi.
BOOP Alveol ve bronşiol lümenlerinde polipoid granülasyon dokusu.	İyi.	İyi.
AIP Üniform interstisiyel fibroblast proliferasyonu, intraalveoler makrofaj yok, fokal hyalen membran.	Kötü. % 90 mortalite.	Kötü.
NSIP Üniform int.infl., fibrozis, fokal intraalveoler makrofaj, hyalen membran yok.	İyi. %10 mortalite.	İyi.

KAYNAKLAR

1. Colby TV, Carrington CB. Interstitial Lung Disease. In: Thurlbeck WM, Churg AM., eds. Pathology of the Lung, second edition. New York: Thieme Medical Publishers, 1995:589-737.
2. Schwarz MI, King TE, Cherniak RM. General Principles and Diagnostic Approach to the Interstitial Lung Diseases. In: Murray JF, Nadel JA., eds. Textbook of Respiratory Medicine, second edition. Philadelphia:WB saunders Company, 1994:1803
3. Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunnyhake GW. Interstitial Lung Diseases: Current Concepts of Patogenesis, Staging and Therapy. Am. J. Med. 1981; 70:542-563.
4. Flick MR, Perel A, Staub NC. Leukocytes are required for increased lung microvascular permeability after microembolization in sheep. Circ. Res. 1981; 11: 344-351.
5. Rinaldo JE, Christman JW. Mechanisms and Mediators of ARDS. Clin Chest Med. 1990; 11:621-632.
6. Katzenstein AA, Askin FB. Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease, First Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1982; 9-72
7. Katzenstein AA, Fiorelli RF: Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis. Am. J. Surg. Pathol. 1994; 18(2):136-147.
8. Colby TV, Myers JL. Clinical and Histologic Spectrum of Bronchiolitis Obliterans. Including

- Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. Semin. Res. Med. 1992; 13:119-147.
9. Colby TV. Pathologic Aspects of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. Chest 1992; 102(1): 385-435.
10. Pitt J. Lymphocytic Interstitial Pneumonia. Pediat. Clin. North Am. 1991; 38: 89-95.
11. Schuster DP. What is the Acute Lung Injury ? What is ARDS ? Chest. 1995; 107:1721*1726.
12. Colby TV, Coleman A. The Histologic Diagnoses of Extrinsic Allergic Alveolitis and its Differential Diagnoses. Prog. Surg. Pathol. 1989; 10:11-12.
13. Shigemitsu N, Emori K, Matsuba K, Takahashi T. Clinicopathologic Characteristics of Pulmonary Aciner.Sarcoidosis. Chest. 1978; 73:186-188.
14. Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. Am. Rev. Respir Dis. 1974; 110:774-802
15. Jackson LK, Fulmer JD. A Systematic Approach to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J. Respir. Disease. 1980; 25-38.
16. Carrington CB, Geansler EA, Coutu RE, Fitzgerald MX, Gupta RG. Usual and Desquamative Interstitial Pneumonia. Chest. 1976; 69(2):263-265.
17. Carrington CB, Edward AG, Coutu A, Fitzgerald MD, Gupta RG. Natural History and Treated Course of Usual and Desquamative Interstitial Pneumonia. New Eng.J. Med. 1978; 298(15):801-809.
18. Katzenstain A-LA, Myers JL, Mazur MT. Acute Interstitial Pneumonia: A Clinicopathologic, ultrastructural and Cell Kinetic Study. Am. J. Surg. Pathol. 1986; 10:256-267.
19. Herbert A, Walters MT, Cawley MID, Godfrey RC. Lymphocytic Interstitial Pneumonia Identified as Lymphoma of Mucosa Associated Lymphoid Tissue. J. Pathol. 1985; 146:129-138.
20. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, Wehunt WD, Lazarus AA. Lymphoid Interstitial Pneumonia: Clinicopathological and Immunopathological Findings in 18 Cases. Pathology. 1987; 19:178-185.
21. Cugell DW, Morgan WKC, Perkins DG, Rubin A. The Respiratory effects of Cobalt. Arch. Intern Med. 1990; 150:177-183.
22. Epler GR. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia: Definition and Clinical Features. Chest 1992; 1:25-65.
23. Kitaichi M. Differential Diagnoses of Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. Chest 1992; 1:445-495.
24. Azzam ZS, Bentur L, Rubta H, Ben-Izhak O, Alroy C. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia. Chest 1993; 104(6): 1899-1901.
25. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung Biopsy in Rheumatoid Arthritis. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 131:770-777.
26. Tazelaar HD, Viggiasno RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis. Clinical Features and Prognosis as Correlated with Histologic Findings. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141:727-733.