

Sigara İlişkili İntertisyel Akciğer Hastalıkları

Smoking-Related Interstitial Lung Diseases

Dr. Savaş ÖZSU, Dr. Beyza YURTSEVER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Sigara içerisinde 4000'den fazla kimyasal maddeyi barındıran ve hücre fonksiyonları üzerinde toksik etkileri olan bir maddedir. Sigara ilişkili intertisyel akciğer hastalıkları (Si-İAH) ile sigara arasında nedensel bir ilişki söz konusudur. Son 20 yılda yüksek rezolüsyonlu BT si-ilişkili hasar ve klinikopatolojik özellikler hakkında önemli ipuçları vermiştir. Sigara ve İAH ilişkisi güncel bakış açısıyla bu derlemede özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sigara, intertisyel akciğer hastalıkları, tanı

SUMMARY

Cigarette smoke is a complex mixture of more than 4000 chemicals, many of which exert toxic effects on cellular function. These diffuse lung diseases are referred to as smoking-related interstitial lung diseases (ILDs), a term that recognizes the suspected causal association with cigarette smoking. Over the past 20 years, high-resolution computed tomography(HRCT) has been crucial to understanding the phenotype of smoking-related damage and its clinicopathologic implications. Novel insights regarding the relationship between smoking and ILD are highlighted in this review.

Key Words: Smoke, interstitial lung diseases, diagnosis

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Savaş ÖZSU
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon
e-posta: savasozsu@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2014.031
Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 402-408

Sigara içerisinde 4000'den fazla kimyasal maddeyi barındıran ve hücre fonksiyonları üzerinde toksik etkileri olan bir maddedir. Sigara ile birçok hastalık arasında nedensel bir ilişki söz konusudur. Sigara ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları (Si-İAH) farklı klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri olan bir dizi heterojen hastalık grubunu içermektedir. Si-İAH olarak genel kabul gören hastalıklar; Respiratuvar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP) ve Pulmoner langerhans hücreli histiyositozistir. Sigara üstelik İPF, romatoid artrit ilişkili İAH, akut eozinofilik pnömoni ve pulmoner hemoraji sendromları için de risk faktörüdür (Tablo 1)⁽¹⁾. RB-İAH ve DİP 2013 yılında yayınlanan ATS/ERS uzlaşma raporunda majör idiyopatik interstisyel pnömoniler içerisinde sınıflandı⁽²⁾.

DESKUAMATİF İNTERSTİSYEL PNÖMONİ

Tanım:

Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP); idiyopatik interstisyel pnömonilerin nadir görülen nedenlerinden biridir. İnterstisyel inflamasyon ve/veya fibrozis ile ilişkili alveoler boşluklar içinde büyük miktarlarda makrofaj birikimi ile karakterizedir⁽³⁾. İntraalveoler hücrelerin deskuamöz hücreleri temsil ettiği görüşü doğru olmaması nedeni ile deskuamatif tabiri de yanlışır. Bazı yazarlar DİP yerine alveoler makrofaj pnömonisi terimini daha doğru terminoloji olarak kabul etmektedir⁽⁴⁾.

Klinik Özellikler:

DİP, erkeklerde 2 kat daha fazla olmak üzere genellikle orta yaşlı hastalarda (4 ve 5. dekad) görülen nadir bir hastalıktır⁽⁵⁾. DİP, genellikle ilerleyici nefes darlığı ve öksürük ile kendini göstermektedir⁽⁶⁾. Nefes darlığı genellikle yavaş ilerler ve eforla artar. Hastaların bir kısmında yorgunluk ve kilo kaybı da görülür⁽⁷⁾. Fizik incelemede siyanoz, bazal kreptasyonlar, %60 hastada inspiratuvar ral, yaklaşık %50 olguda çomak parmak saptanabilir⁽⁵⁾.

Etiyoloji

DİP'in etiyojisi bilinmemektedir ancak olguların yaklaşık %90'ı sigara içicisidir⁽⁸⁾. DİP, RBILD ile karşılaştırıldığında sigara içmeyenlerde daha sık görülür. Ayrıca çevresel inorganik partikül maruziyeti, kollajen doku hastalığı (Romatoid artrit gibi), ilaçlar

Tablo 1. Sigara ile ilişkisi olan İAH⁽¹⁾.

Grup 1: Sigara ile güçlü ilişkisi olan İAH

- Respiratuvar bronşiyolit-ilişkili İAH
- Deskuamatif interstisyel pnömoni
- Adult pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis

Grup 2: Sigaranın presipite ettiği İAH

- Akut eozinofilik pnömoni
- Pulmoner hemoraji sendromları

Grup 3: Sigara içenlerde daha sık görülen İAH

- İPF
- Romatoid artrit ilişkili İAH

Grup 4: Sigara içenlerde daha az görülen İAH

- Hipersensitivite pnömonitisi
- Sarkoidozis

(sirolimus), enfeksiyonlar ve bol miktarda marihuana kullanımının da DİP ile ilişkisi bildirilmiştir^(9, 10).

Laboratuvar

Solunum fonksiyon testinde restriktif patern, DLCO'da azalma, arteriyel kan gazında hipoksemi görülebilir⁽⁸⁾.

Radyoloji

PA AC: %3-22 hastada akciğer grafisi normaldir. Bunun dışında bilateral alt zonlarda belirgin simetrik buzlu cam opasiteleri, lineer veya retikülonodüler dansiteler izlenebilir. Akciğer volümleri korunur⁽⁹⁾.

HRCT: Klasik bulgu hastaların hemen tümünde görülür, çoğunlukla da bilateral ve simetrik dağılım gösteren buzlu cam alanlarıdır. Buzlu cam yoğunluk alanları kran-yokaudal yönde belirginleşmektedir⁽¹¹⁾. Bunun yanı sıra periferik ve düzensiz çizgisel opasiteler, sentrilobüler nodüller ve yapısal distorsiyone alanlar, ileri dönemde de bal peteği görünümü ve traksiyon bronşiektazileri görülebilir. Bulgular tipik olarak periferik, subpleval ve alt zonlarda yerleşimlidir. Nadiren küçük boyutlu kistler de izlenebilir⁽⁹⁾.

Hastaların yaklaşık yarısında retiküler opasiteler görülebilir. DİP'de buzlu cam görünümü dışında, mozaik perfüzyon da görülebilmektedir⁽¹²⁾. (Resim-1)

Hastaların %59'unda tutulum tamamen veya ağırlıklı olarak periferik, %23'ünde yama tarzında dağınık,

%18'inde ise diffüzdür⁽⁵⁾. Sigaranın bırakılması veya tedavi ile buzlu cam alanlarında kısmen veya tamamen düzelme görülür⁽⁹⁾.

BAL:

BAL'da total hücre sayısında artış, pigmente alveoler makrofajlar başta olmak üzere nötrofil ve eozinofil sayısında artış izlenir⁽¹³⁾.

Histopatolojik özellikler: Histolojik ana bulgu; demir boyalarıyla granüler pozitiflik veren ve altınimsı kahverengi pigment (sigara içenlerin pigmenti) içeren intraalveoler makrofajların birikimidir. Makrofaj birikimi respiratuvar bronşioler yakınındadır ve tüm akciğer parankimine diffüz olarak yayılır. Diffüz alveoler septal kalınlaşma görülebilir. IPF'den farklı olarak fibrozis ve fibroblastik fokus izlenmez. İnterstisyel inflamasyon lenfosit ve birkaç plazma hücrelerini içerir, genellikle yaygınlık ve ağırlık olarak hafiftir⁽¹³⁾.

DİP; IPF'nin diğer bir formu olan UIP'den histopatolojik özellikleri ve benign klinik seyri ile ayırt edilmektedir^(3, 6). Histolojik olarak DİP ve RBILD ayrımı zordur. Çünkü tüm sigara içenlerde intraalveoler makrofaj birikimi ve veya bir fokal nonspesifik DİP-benzeri reaksiyon görülmektedir. DİP ve RBILD ayrımı özellikle sigara içenlerin makrofajlarının yaygınlığı ile yapılmaktadır. DİP'te lobül daha diffüz olarak tutulur, RBILD'de ise sentrilobüller alana sınırlıdır. İnterstisyel fibrozis, lenfoid folliküller, dev hücreler ve eozinofiller DİP'te RBILD'den daha sık görülür^(7, 11). DİP genellikle önemli oranda alveoler makrofaj birikimi ve diğer histopatolojik özelliklerin yokluğu ile UIP, organize pnömomi ve diffüz alveoler hasardan ayrılmaktadır⁽¹⁴⁾.

Tanı

Tanı genellikle cerrahi olarak akciğer biyopsisi ile konulmaktadır. Bronkoskopinin tanıda sınırlı bir rolü vardır.

Tedavi

Tedavinin temelini sigaranın bırakılması ve kortikosteroidler oluşturur. DIP kortikosteroid tedaviye çok iyi yanıt vermektedir. Hastaların 2/3'ünün tedavi edilmediğinde kötüleştiği görülmektedir⁽¹⁵⁾. Sitotoksik ve immünsüpresif diğer ajanların rolü net değil ancak bu ajanların başarılı bir şekilde kullanımı bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Steroid tedaviye refrakter DİP

olgusunda makrolid antibiyotikler kullanıldığında klinik ve radyografik parametrelerde dramatik yanıt görülmüştür. Son dönem respiratuvar yetmezlikte transplantasyon endikedir ancak transplante akciğerde rekürrens görülmektedir. DİP' in survivalı %68-94 arasındadır⁽¹⁷⁾.

Respiratuvar Bronşiyolit İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-İAH)

RB-İAH ilk kez 1974 yılında Niewoehner ve arkadaşları⁽¹⁸⁾ tarafından sigara içen 39 genç hastada saptanmıştır ve bu hastaların yarısının asemptomatik olduğu gözlenmiştir. RB-İAH histopatolojik olarak respiratuvar bronşiyolit (RB) paternine eşlik eden interstisyel akciğer hastalığının klinik yansımasıdır. Respiratuvar bronşiyollerin birinci veya ikinci dallanmasında lümen içerisinde pigment içeren alveoler makrofajlar görülür. DİP'in daha hafif formudur. RB sigara içenlerde ortaya çıkan fizyolojik yanıtla genellikle histolojik bulguların eşlik ettiği ve hastalarda asemptomatik seyreden çok iyi tanımlanmış bir bozukluktur. Aktif sigara içenlerde ya da son 3 yılda sigarayı bırakanlarda görülmektedir⁽¹⁹⁾.

Klinik özellikler: Genelde 30 ve 60 yaşlarında tipik olarak subakut öksürük ve dispne ile karakterizedir. 30-40 paket/yılı sigara içen kişilerde görülür. Daha genç yaşta görüldüğünde, hastalarda son 10 yıl içerisinde yoğun sigara içme hikâyesi bulunur. Pnömotoraks, hemoptizi, çomak parmak ve akut solunum yetmezliği daha az görülen klinik manifestasyonlardır⁽²⁰⁻²²⁾.

Solunum fonksiyon testlerinde miks restriksiyon-obstrüksiyon bulguları ve hafif diffüzyon bozukluğu bulunabilir. Oksijenasyon istirahat ya da egzersizde hafif bozulmuş olabilir. Bazen de ciddi bir şekilde azalabilir.

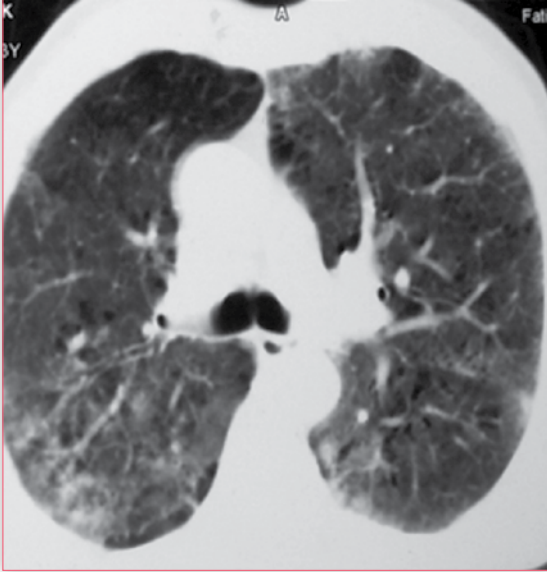
BAL: RB-İAH için spesifik bulgular içermez ve daha çok diğer nedenlerin dışlanması yararlıdır. Genel olarak sigara içenlerde olduğu gibi makrofaj sayısının artması ve diğer hücre içeriklerinin azalması ile karakterizedir. Nötrofil artışı ve eozinofili nadiren görülür. Cerrahi biyopsi her zaman gerekli değildir. Ancak arada kalınan hastalar için düşünülmelidir.

Histopatolojik özellikler: Sigara içen sağlıklılarda RB ile RB-İAH histopatolojik olarak kolay ayırt edilemez. Her iki hastalıkta da respiratuvar bronşiyoller içinde

Resim 1. Bilateral alt zonlarda diffüz buzlu cam görünümü ve kistik değişiklikler (KTÜ Tıp Fakültesi, Göğüs hastalıkları Arşivi).



Resim 2. Her iki akciğerde fokal buzlu cam görünümü, peribronkovasküler gölgelenme artışı (KTÜ Tıp Fakültesi, Göğüs hastalıkları Arşivi).



komşu alveollerde makrofaj kümelenmesi, bronşiol-lerde alveoler duvarında kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenir. Hafif peribronşiyal fibrozis eşlik edebilir⁽¹⁹⁾. Eğer sigara ilişkili amfizem gelişmemişse pulmoner parankim normal olabilir⁽²³⁾.

PA akciğer grafisi: RB-İAH'da akciğer grafisi duyarlı değildir ve genellikle normaldir. En sık görülen radyolojik bulgu peribronşiyal kalınlaşma ve retiküler opasitelerdir^(5, 13, 24, 25).

YRBT: Ana radyolojik patern; sentrilobüller nodüllerle birlikte buzlu cam görünümü ve bronşiyal duvar kalınlaşmasıdır (Resim 2). Sentrilobüller nodüller intralüminal infiltratların peribronşiyal dağılımı sonucu oluşur. DİP aksine buzlu cam görünümü diffüz olmayıp yama tarzındadır (Resim 2). Ayrıca sentrilobüller nodüller genellikle DİP'de bulunmaz. Sigara ile ilişkili olarak yine paraseptal veya sentrilobüller amfizem görülebilir⁽⁵⁾.

Remy-Jardin ve arkadaşları 124 sigara içen hasta ile sigara içmeyen 51 hastanın tomografi bulgularını karşılaştırdı. Sigara içen hastaların %27'sinde pulmoner lobul içinde kötü sınırlı mikronodüller tespit edilirken, sigara içmeyenlerde her hangi bir nodüle rastlanmadı. Nodüllerin %71'inde dağılımın üst zon ağırlıklı olduğu gözlemlendi. Keza sigara içenlerin %20'sinde buzlu cam görünümü de saptandı⁽²⁵⁾. Daha çok alt zon predominansı gösteren hipoatenu alanlar genellikle obliteratif küçük hava yolu hastalığını gösterse de, hipoatenuasyon RB-İAH'da da gösterilmiştir. Ayrıca bronşiyal duvar kalınlaşması olmaksızın RB-İAH'da görülen bulgular subakut hipersensitivite pnömonisinde görülebilir. Bu durumda sigara öyküsünün olması RB-ILD tanısını destekler.

Tedavi: RB-İAH'da temel tedavi yaklaşımı sigaranın bırakılmasıdır. Ancak sigara bırakmanın fizyolojik ve klinik etkileri ile ilgili literatür verisi yeterli değildir. Cerrahi biyopsi ile tanısı doğrulanmış 32 hastada hastaların %75'de sağ kalım süresinin 7 yıldan fazla olduğu gözlenmiştir. Sadece 1 hastada progresyona bağlı ölüm gelişirken 2 hasta akciğer kanseri nedeniyle kaybedilmiştir. Çalışmacılar sigara bırakmanın klinik ve fizyolojik etkilerini net olarak ortaya koyamışlardır⁽¹³⁾. Sigara bırakılmasına rağmen progresif seyreden hastalarda kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi düşünülmelidir. On iki hastanın 11'nin KS aldığı bir çalışmada uzun dönemde sadece 3 hastada semptomatik düzelleme sağlanmışken 8 hastada stabil ve 1 hastada ise progresyon saptanmıştır⁽²⁶⁾. KS tedavi başlangıçta genellikle 1mg/kg/gün ya da maksimum 60 mg/gün olacak şekilde 1 ay sonra 2 ay süreyle 40 mg/gün ile devam edilip daha sonra doz tedricen azaltılarak toplam tedavi süresi 1 yıla tamamlanmalıdır. İlk 3 ay tedaviye yanıt vermeyen hastalarda KS kesilmelidir⁽²⁷⁾.

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis

Pulmoner Langerhans Hücreli Histiositozis (PLHH); eozinofilik granülom ya da histiositozis-X olarak bilinen dokuda langerhans hücrelerinin infiltrasyonu

ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Denver kayıtlarına göre biyopsi ile tanı konulan tüm intertisyel akciğer hastalarının %2-5'ini oluşturmuştur. Çevresel ve coğrafi dağılım söz konusu değildir ve sigara içimi ile yakın ilişkilidir. Tüm hastaların %90'ında sigara içme öyküsü vardır. Hastaların yaklaşık %15'inde ekstrapulmoner tutulum söz konusudur⁽²⁸⁾. Hastalık daha çok genç erişkinlerde 3. ve 4. dekada görülmektedir. Öksürük, dispne ve aralıklı göğüs ağrısı ile prezente olmaktadır. Konstitüsyonel semptomlar %20-30 civarında görülürken, %10-15 hasta ise spontan pnömotoraks ile başvurmuşlardır⁽¹⁾. Ancak hastaların %16-36'sında semptom olmayabilir^(29, 30).

Nadiren deri, lenf nodu ve kemik tutulumuna bağlı ekstrapulmoner semptomlarla hastalar başvurabilirler.

Langerhans hücreleri(LH); non-malign dendritik hücrelerden farklılaşan antijen sunan hücrelerdir. Bu hücreler dendritik hücrelerden elektron mikroskopunda birbek granüllerinin olması ve immünohistokimyasal boyamada CD1a antijenin gösterilmesiyle ayırt edilebilir. Fakat bu spesifik değildir⁽³¹⁾. LH'leri immünohistokimyasal boyamada üstelik S100 protein ile pozitif boyanır. PLHH'de aşırı aktivite olan LH'leri distal havayollarının merkezinde 1-5 mm çapında nodüller oluşturmaktadır. Bu nodüller nadiren 20 mm olabilir. Bu nodüllere değişik ve farklı sıklıkta eozinofiller eşlik eder ki; bu yüzden eskiden eozinofilik granülom olarak ta adlandırılmıştır⁽³²⁾.

Solunum fonksiyon testlerinde farklı paternler görülebilir (obstrüktif, restriktif ve mikst) hatta tamamen normal olabilir.

Akciğer grafisi birçok hastada anormaldir ancak nonspesifik bilateral, retikulonodüler ve mikronodüler opasiteler izlenir. İleri aşamada kistik değişiklikler ve hiperinflasyon baskın lezyonlardır. Toraks BT'de orta ve üst zonlarda farklı büyüklük ve düzensiz duvarlı kistlerle beraber nodüllerin birlikteliği tipiktir. Solid ya da kaviter nodüller erken hastalıkta sık iken ileri aşamada ortaya çıkan anormal görünümü ve birbirine benzemeyen kistik yapılar amfizemle zor ayırt edilir. Ayrıca kistler takipte büyüyebilir ve nodüller ise şekil değiştirebilir. Kistlerin opasifikasyonu ve buzlu cam görünümü hastalığın nadir manifestasyonlarıdır. İlâveten ara sıra lenf nodu ve plevral sıvı izlenebilir. Son dönem hastalarda parankimde ciddi destrüksiyon ve nodüllerin rezolüsyonu akciğer grafisinde amfizemi andırabilir. Bu durumda PLHH'in tanısında anahtar nokta hastanın yaşıdır. Sigara ile ilişkili amfizemli hastalara göre bu hastalar çok genç-

tir. Yine α -1 antitripsin eksikliğine bağlı amfizemde alt lob dominansının olması ayırıcı tanıda önemlidir^(32, 33).

PLHH'da PET (FDG-PET) taramasında artmış uptake saptanabilir. 11 hastayı içeren bir seride 5 hastada anormal FDG tutulumu gözlenmiş. PET pozitifliğinin nodüler paternde görüldüğü ve bu durumun hastalığın erken dönemini gösterdiğini oysaki kistik paternde ise tutulumun olmadığı ve bununda hastalığın ileri aşamada olduğunun göstergesi olduğu öne sürülmüştür⁽³⁴⁾. Tanımın doğrulanması için bronkoskopik biyopsi ya da açık akciğer biyopsisi gerekir. Açık akciğer biyopsisi ile tanı konulamayan hastalarda 3 ay ara ile BT kontrolü önerilmektedir⁽³³⁾.

BAL'da %5'den fazla langerhans hücre (CD-1a pozitif) pozitifliği PLHH için tanısaldir. 28 hastanın incelendiği bir çalışmada sadece 8 hastada CD1a-pozitifliği saptanmış ve ancak bunlardan sadece 3 hastada \geq %5 CD1a saptanmıştır⁽³⁵⁾. PLHH genellikle sigaranın bırakılması ile beraber iyi gidişatlı bir hastalıktır. Ortanca sağ kalım süresi 13 yıl olup, 5 ve 10 yıllık sağ kalım süresi sırasıyla %75 ve %64 olarak bildirilmiştir⁽³⁶⁾. Pnömotoraks(Pnx), pulmoner hipertensiyon (PH) ve solunum yetmezliği gibi komplikasyonlar ortaya çıkmışsa tedavi edilmelidir. Pnx ortaya çıktığında plöredesis düşünülmelidir. Zira sadece göğüs tüpü ile tedavi edilenlerde nüks %60 civarındadır⁽³⁷⁾. PH gelişimi açısından hastalar takip edilmelidir. Özellikle progresif dispne gelişen hastalarda ekokardiyografi ile tarama yapılmalı ve sağ kalp kateterizasyonu ile tanı doğrulanmalıdır. Bosentan ve sildenafil orta-ağır PH durumunda düşünülebilir⁽³⁸⁾.

KAYNAKLAR

1. Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, Harari S. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 207-17.
2. Travis WD, Colby TV, Koss MN et al. Diffuse parenchymal lung diseases. *Atlas of nontumour pathology: Non Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract, first series, fascicle 2*. Washington, DC: American Registry of Pathology; 2002: 59-73.
3. Hartman TE, Primack SL, Swensen SJ, et al. Desquamative interstitial pneumonia: Thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1993; 187: 787-90.
4. Wilson AG, Hansell DM. Immunologic diseases of the lungs. In: Armstrong P (ed). *Imaging of Diseases of the Chest*. 3rd ed. Spain: Mosby, 2000: 533-636.
5. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, et al. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneu-

- monia: Different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR* 1999; 173: 1617-22.
6. Akira M, Yamamoto S, Hara H, et al. Serial computed tomographic evaluation in desquamative interstitial pneumonia. *Thorax* 1997; 52: 333-7.
 7. Okutan O, Çalışkan T. Sigara ile ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları. *Solunum* 2011; 13: 131-9.
 8. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung disease in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001; 17: 69-80.
 9. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: Diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. *Radiology* 1999; 211: 555-60.
 10. Craig JP, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathol* 2004; 45: 275-82.
 11. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2011; 58: 509-16.
 12. Weiss W. Cigarette smoking and diffuse pulmonary fibrosis: a preliminary report. *Arch Environ Health* 1967; 14: 564-8.
 13. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
 14. Ishii H, Iwata A, Sakamoto N, et al. Desquamative interstitial pneumonia (DIP) in a patient with rheumatoid arthritis: is DIP associated with auto-immune disorders? *Intern Med* 2009; 48: 827-30.
 15. Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clin Chest Med* 2012; 33: 165-78.
 16. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
 17. Godbert B, Wissler MP, Vignaud JM. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 117-23.
 18. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974; 291: 755-8.
 19. Fraig M, Shreeshu U, Savici D, et al. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 647-53.
 20. Mavridou D, Laws D, Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
 21. Sadikot RT, Johnson J, Loyd JE, Christman JW. Respiratory bronchiolitis associated with severe dyspnea, exertional hypoxemia, and clubbing *Chest* 2000; 117: 282-5.
 22. McWilliams AM, Lake FR. Respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease (RB-ILD) presenting with haemoptysis. *Respirology* 2000; 5: 385-7.
 23. King TE Jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993; 14: 693-8.
 24. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
 25. Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, et al. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1993; 186: 107-15.
 26. Portnoy J, Veraldi KL, Schwarz MI, et al. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease: long-term outcome. *Chest* 2007; 131: 664-71.
 27. http://www.uptodate.com/contents/respiratory-bronchiolitis-associated-interstitial-lung-disease?source=search_result&search=Respiratory+bronchiolitis&selectedTitle=1%7E20#H92410121-Eriřim Mayıs 2014
 28. http://www.uptodate.com/contents/pulmonary-langerhans-cell-histiocytosis?source=search_result&search=Pulmoner+Langerhans+H%C3%BCcreli+Histiocitosis&selectedTitle=1%7E143-eriřim Mayıs 2014
 29. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung. Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine (Balti-more)* 1981; 60: 385-96.
 30. Schonfeld N, Frank W, Wenig S, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993; 60: 38-44.
 31. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytoid disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
 32. Nair A, Hansell DM. High-resolution computed tomography features of smoking-related interstitial lung disease. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35: 59-71.
 33. Trotman-Dickenson B. Cystic lung disease: achieving a radiologic diagnosis. *Eur J Radiol* 2014; 83: 39-46.
 34. Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE, Lowe VJ, Vassallo R. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2009; 135: 1542-9..
 35. Baqir M, Vassallo R, Maldonado F, Yi ES, Ryu JH. Utility of bronchoscopy in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2013; 20: 309-12.
 36. Chaowalit N, Pellikka PA, Decker PA, et al. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hyper-

- tension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1269–75.
37. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, et al. *Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Chest* 2004; 125: 1028–32.
38. Kiakouama L, Cottin V, Etienne-Mastroianni B, et al. *Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X: long-term improvement with bosentan. Eur Respir J* 2010; 36: 202–4.