

İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Yeni Sınıflaması ve Klinik Özellikleri

The New Classification and Clinical Characteristics of Idiopathic Interstitial Pneumonias

Dr. Sezgi Şahin DUYAR¹, Dr. Yurdanur ERDOĞAN²

¹Beypazarı Devlet Hastanesi, Ankara

²Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Son on yılda idiyopatik interstisyel pnömoniler ile ilgili yeni klinik tanımlar ve histolojik paternler ortaya konulmuştur. Bu nedenle 2002'de yapılmış olan American Thoracic Society - European Respiratory Society sınıflaması 2013 yılında yayınlanan bir güncelleme ile yenilenmiştir. Ayrıca idiyopatik interstisyel pnömoniler arasında en sık görülen form olan idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı ile ilgili rehber de American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society ve Latin American Thoracic Association'ın işbirliği ile 2011'de yenilenmiştir. Bu güncelleme ile eskiden tanı için altın standart kabul edilen histolojik inceleme yerini yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulgularını merkez alan çok yönlü klinik yaklaşıma bırakmaktadır. Bu makalede İİP'lerin yeni sınıflaması ve yeni klinik yaklaşım güncel yayınlar eşliğinde özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik interstisyel pnömoni, pulmoner fibrozis, sınıflama

SUMMARY

During last decade new clinical entities and new histologic patterns of idiopathic interstitial pneumonias have been described. So an update on classification of idiopathic interstitial pneumonias was published in 2013 as a supplement to the previous 2002 classification document by American Thoracic Society and European Respiratory Society. Besides the guidelines on the management of idiopathic pulmonary fibrosis, the most common form of idiopathic interstitial pneumonias, was renewed by the cooperation of American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society and Latin American Thoracic Association in 2011. The histologic examination which was previously accepted as "gold standard" was replaced by a new multidisciplinary integrated clinical approach in which the radiologic findings of high resolution computed tomography are shown as key features. In this article we tried to summarize the new classification and clinical approach for idiopathic interstitial pneumonias.

Key Words: Idiopathic interstitial pneumonia, pulmonary fibrosis, classification

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Yurdanur ERDOĞAN

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

e-posta: dryurdanur@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.024

GİRİŞ

İdiyopatik interstiyel pnömoniler (İİP), diffüz parankimal akciğer hastalıklarının (DPAH) bir alt grubu olup bilinmeyen bir nedenle akciğer parankiminin farklı paternlerde inflamasyon ve fibrozisle hasarlanması sonucu oluşan heterojen bir grup hastalık olarak tanımlanabilir. İİP'lerde primer hasar bölgesi interstiyum olmakla birlikte alveoller, periferik hava yolları ve damarlarda etkilenebilmektedir^(1, 2).

İdiyopatik interstiyel pnömonilerin ilk sınıflaması 1975'te Liebow tarafından yapılmıştır. Bu sınıflama 1998'de Katzenstein ve Myers tarafından güncellenmiştir. American Thoracic Society (ATS) ile European Respiratory Society (ERS) tarafından 2002 yılında yayınlanan ortak konsensusta İİP'ler klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular göz önüne alınarak yedi gruba ayrılmıştır (Tablo 1). Bunlar idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), nonspesifik interstiyel pnömoni (NSİP), respiratuar bronşiyolit ilişkili interstiyel akciğer hastalığı (RB-İLD), kriptojenik organize pnömoni (KOP), akut interstiyel pnömoni (AİP), deskuatematif interstiyel pnömoni (DİP) ve lenfositik interstiyel pnömonidir (LİP)⁽³⁾.

Bu sınıflama ATS ve ERS tarafından 2013 yılında revize edilerek son halini almıştır⁽⁴⁾. İİP'lerin sınıflaması ile ilgili 2013 güncellemesi son 10 yılda bu alanda yapılan çalışmaların klinik yansımalarını özetleyerek bazı anahtar noktalara ışık tutmaktadır⁽⁴⁾. Bu güncellemeye göre;

1. NSİP klinik seyri oldukça heterojen olan ayrı bir klinikopatolojik durum olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalarda son dönem fibrozis geliştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ve bu alt grubu tanı alanında belirleyebilecek kriterlere ihtiyaç vardır.
2. Kombine amfizem ve interstiyel fibrozisin de dahil olduğu sigara ile ilişkili akciğer hastalıkları ile ilgili bilgiler artmaktadır. RB-İLD tanısının cerrahi biyopsiye gerek duyulmadan klinik ve radyolojik özelliklere (buzlu cam opasiteleri ve sentrilobüler nodüller) ve bronkoalveoler lavaj

(BAL) analizine (pigmente makrofajlar ve lenfositöz yokluğu) göre konulması klinik pratikte daha çok yer almaya başlamıştır.

3. İPF'nin doğal seyri oldukça heterojendir. Uzun süre stabil kalan, hızlı progresyon gösteren ve sık atak geçiren fenotipleri mevcuttur.
4. Kronik fibrozisle seyreden İİP'lerde (İPF ve NSİP) karşılaşılan akut ataklar daha iyi tanınmaktadır.
5. Bazı İİP'li hastaların sınıflaması akciğer hasarının farklı tiplerinin bir arada bulunması nedeniyle güçtür.
6. Özellikle biyopsinin yapılamadığı ve YÇBT'nin tanısal olmadığı durumlarda İİP olgularının sınıflaması ve takibi için rehberlere ihtiyaç vardır.
7. Plöroparankimal fibroelastosis nadir görülen idiyopatik interstiyel pnömoniler arasında sınıflanan yeni tanımlanmış bir patolojidir. Daha az bilinen bir histolojik patern olan bronşiolosentrik inflamasyon ve fibrozis de tanımlamalar arasına alınmıştır.
8. Tanı, prognoz ve farklı tedavi rejimlerine cevabı belirlemek amacıyla kullanılabilecek moleküler belirteçlere yönelik genetik ve moleküler çalışmalar umut vericidir.

Bu güncelleme İİP sınıflamasında temel terimleri korumakla birlikte önemli değişiklikler de getirmektedir. Kriptojenik fibrozis alveolit terimi yerine İPF tek başına tanı için yeterli bir klinik terim olarak kullanılmaktadır. NSİP geçici bir terim olmaktan çıkarılıp ayrı bir klinik durum olarak kabul edilmiştir. Majör İİP'ler nadir ve sınıflandırılmayan vakalardan ayrılmıştır (Tablo 2). Sınıflandırılmayan İİP'ler yeterli klinik, radyolojik veya patolojik verinin elde edilemediği ve klinik, radyolojik veya patolojik bulgular arasında temel uyumsuzlukların olduğu durumları kapsamaktadır. Bu uyumsuzluklar önceki tedavilerin radyolojik ve histolojik bulgularda değişimlere yol açmasına (örneğin, steroid tedavisi sonrası alınan DİP ile uyumlu

Tablo 1. İdiyopatik interstiyel pnömonilerin histolojik ve klinik sınıflandırması (3).

Histolojik Paternler	Klinik-Radyolojik-Patolojik Tanı
Usual interstiyel pnömoni	İdiyopatik pulmoner fibrozis/kriptojenik fibrozis alveolit
Nonspesifik interstiyel pnömoni	Nonspesifik interstiyel pnömoni
Organize pnömoni	Kriptojenik organize pnömoni
Diffüz alveoler hasar	Akut interstiyel pnömoni
Respiratuar bronşiyolit	Respiratuar bronşiyolit interstiyel akciğer hastalığı
Deskuatematif interstiyel pnömoni	Deskuatematif interstiyel pnömoni
Lenfositik interstiyel pnömoni	Lenfositik interstiyel pnömoni

biyopsi rezidüel NSİP'e işaret edebilir), şu anki ATS/ERS rehberinde yer almayan yeni bir durum ya da sıra dışı bir varyantla karşılaşmış olmasına (üstüne fibrozis eklenmiş organize pnömoni varyantı gibi) ve birçok radyolojik ve patolojik paternin bir arada bulunmasına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Akut fibrinöz ve organize pnömoni ve bronşiolosentrik dağılımlı interstisyel pnömoni nadir histolojik paternler olarak tanımlanmıştır. Majör İİP'ler kronik fibrozisle seyreden (İPF ve NSİP), sigara ile ilişkili (RB-İLD ve DIP) ve akut/subakut İİP'ler(KOP ve AİP) olarak gruplara ayrılmıştır (Tablo 3). Ayrıca son güncellemede hastalığın klinik seyri ile ilgili bir sınıflama da önerilmiştir. Son olarak moleküler ve genetik özellikler özetlenmiştir⁽⁴⁾.

1- MAJÖR İDİOPATİK PATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER

1.A - Kronik Fibrozisle Seyreden İnterstisyel Pnömoniler

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, akciğerde sebebi bilinmeyen ilerleyici fibrozis ile seyreden, kronik interstisyel pnömonilerin spesifik bir formudur. İleri yaşlarda görülür ve akciğerlerle sınırlıdır. Histopatolojik ve/veya radyolojik olarak UİP ile uyumlu bulgular aşağıda belirtildiği üzere tanı kriterlerini oluşturmaktadır. İnterstisyel pnömoniler arasında en sık görülen form %55 ile İPF'dir⁽⁵⁻⁹⁾.

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, tipik olarak 6-7. dekatta ve erkeklerde daha sık görülür. Yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda sigara içme öyküsü bulunmaktadır. Elli yaş altında görülmesi nadirdir. En sık görülen semptomlar, genellikle 6 aydan uzun süren öksürük ve başka bir nedenle açıklanamayan kronik eforla artan nefes darlığıdır. Fizik

Tablo 2. ATS/ERS 2013 İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Sınıflandırması (4).

Major idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik pulmoner fibrozis
Nonspesifik interstisyel pnömoni
Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Deskuamatif interstisyel pnömoni
Kriptojenik organize pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik lenfositik interstisyel pnömoni
İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis
Sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler

muayenede hastaların çoğunda bilateral velcro ralleri ve %25-50 oranında çomak parmak saptanır. Periferik ödem, kor pulmonale ve pulmoner hipertansiyon geç dönem bulgularıdır. Solunum fonksiyon testinde total akciğer kapasitesi, rezidüel volum ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma ile birlikte restriktif tipte kayıp bulunur^(6, 7). D_{LCO} azalır. İPF'de 5 yıllık sağkalım oranı birçok kanser tipinden daha düşüktür⁽⁵⁾.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansının 100000'de 14-42,7 ve prevalansının 100000'de 2-29 arasında olduğu tahmin edilmektedir. İnsidans ve prevalans üzerinde coğrafik, etnik, kültürel ve ırksal faktörlerin etkileri bilinmemektedir^(6,7).

Yirmi paket/yıl'dan fazla sigara öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Metal tozları (pirinç, kurşun, çelik), çam odunu tozu, çiftçilik, kuş besleme, kuaförlük, taş kesme ve cilalama, çiftlik hayvanları ile temas, sebze ve hayvan tozu maruziyetleri ise çevresel risk faktörleri

Tablo 3. Majör İdiyopatik İnterstisyel Pnömonilerin Sınıflandırması (4).

Kategori	Klinik-Radyolojik-Patolojik Tanı	Morfolojik Patern
Kronik fibrozisli İP	İdiyopatik pulmoner fibrozis İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni	Usual interstisyel pnömoni Nonspesifik interstisyel pnömoni
Sigara ile ilişkili İP	Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı Deskuamatif interstisyel pnömoni	Respiratuar bronşiyolit Deskuamatif interstisyel pnömoni
Akut/Subakut İP	Kriptojenik organize pnömoni Akut interstisyel pnömoni	Organize Pnömoni Diffüz alveoler hasar
İP: İnterstisyel pnömoni		

Tablo 4. Majör İdiyopatik İnterstiyel Pnömonilerin Sınıflandırması (4).**Majör kriterler**

1. İlaç toksisitesi, çevresel maruziyetler ve konnektif doku hastalığı gibi interstiyel akciğer hastalığının diğer nedenlerinin dışlanması
2. Restriktif pulmoner fonksiyon bozukluğu ve gaz alışverişinde bozulma
3. YÇBT'de minimal buzlu cam görünümü ile birlikte bibaziller retiküler gölgeler
4. Transbronşiyal biyopsi veya BAL'ın başka bir tanıyı destekleyici bulgu göstermemesi

Minör kriterler

1. Yaş > 50
2. Başka bir nedenle açıklanamayan sinsi başlangıçlı egzersiz dispnesi
3. Hastalık süresinin 3 ay veya daha uzun olması
4. Bibaziller inspiratuar raller (kuru veya velcro)

Dört majör ve en az üç minör kriter İPF tanısı için gereklidir

arasındadır. EBV ve hepatit C gibi kronik viral enfeksiyonların potansiyel risk faktörü olduğuna dair yapılan çalışmalarda kesin bir sonuca ulaşılammıştır. Mikroaspirasyonlarla ilişkili olarak gastroözofageal reflü de risk faktörleri arasında sayılmaktadır⁽⁶⁾.

Genetik faktörler hem sporadik olgularda etken olmakta hem de değişken penetranslı otozomal dominant geçişli olduğu düşünülen ailesel İPF'ye (olguların < %5'inde) yol açmaktadır⁽⁶⁾. Sporadik ve ailesel olgular klinik ve radyolojik açıdan benzerdir. Yalnız ailesel olgular daha erken yaşlarda görülebilir. 4q31 kromozomunda lokalize ELMOD2 geninin ailesel İPF'den sorumlu gen olabileceği ileri sürülmüştür⁽¹⁰⁾. Telomeraz genindeki human telomeraz revers transkriptaz (hTERT) veya human telomeraz RNA (hTR) bileşenlerine ait genetik varyasyonlar ailesel İPF vakalarının ≤ %15'inde ve sporadik vakaların %3'ünde bulunmaktadır⁽¹¹⁾. Son rehberde ailevi ve sporadik vakaların klinik değerlendirilmesinde genetik testlerin yapılması önerilmemektedir⁽⁶⁾.

Patogenezi tam bilinmemekle birlikte genetik olarak yatkın kişilerde, tekrarlayan alveol hasarına karşı verilen bozulmuş yara iyileşme cevabı sonucu oluştuğu düşünülmektedir⁽¹²⁾. Alveol hasarı, tip 2 epitel hücrelerinde hiperplaziye ve profibrotik mediatörlerin aşırı sekresyonuna yol açmaktadır. Bu kronik hasarın sebebi bilinmemekle birlikte sigara dumanı gibi çevresel toksinler, viral enfeksiyonlar, telomeraz ve yüzey proteinlerine ait mutasyonların etken olabileceğine dair hipotezler mevcuttur. Tip 2 hücrelerdeki hasar ve tamir mekanizmalarındaki bozulma fibroblast sayısında artışa yol açar. Bu fibroblastlar myofibroblastlara dönüşerek fazla miktarda kollajen salgılar ve çevrelerinde fibrozis oluşumuna neden olurlar. Fibroblastlar, kollajen ve ekstrasellüler mat-

riks proteinleri dokuda birikerek "fibroblast odak"larını oluştururlar⁽⁷⁾.

İlk defa 2000 yılında ATS ve ERS tarafından bir konsensus olarak İPF tanısı ve tedavisini özetleyen bir rehber yayınlanmıştır. Bu konsensusta karakteristik klinik ve radyolojik özellikleri olan İPF için cerrahi biyopsinin yapılmadığı durumlarda kullanılmak üzere 4 majör ve 4 minör kriter belirlenmiştir (Tablo 4)⁽⁸⁾.

Ancak bu rehberdeki minör kriterler tanıda bazı sınırlamalara yol açmakta idi. Örneğin, 50 yaş kriteri erken tanının gerekli olduğu küçük fakat önemli bir grup hastanın dışlanmasına neden olmakta idi. Semptomların en az 3 ay süreli olmasına ait kriter nedeniyle İPF'nin akut ataklarıyla başvuran hastalar atlanmakta idi. Ayrıca 3 aydan uzun süreli hastalıklara eşlik eden pulmoner fibrozis ve/veya altta yatan sigara ile ilişkili akciğer hasarında da benzer kriterlerin saptanması ayırıcı tanıda güçlükler yol açmaktaydı. Fizik muayenede rallerin varlığının da bu hastalık için özgüllüğü düşüktü^(5,9). Bu nedenlerle 2000 ATS/ERS İPF tanısı ve tedavi rehberi Japanese Respiratory Society (JRS) ve Latin American Thoracic Association (ALAT)'ın da işbirliği ile 2011'de yenilendi⁽⁶⁾. 2011 ATS/ERS/JRS/ALAT rehberindeki önerilere göre İPF tanısı için:

- 1) İnterstiyel akciğer hastalığına yol açan diğer etyolojilerin dışlanması (çevresel ve mesleki maruziyetler, kollajen doku hastalıkları, ilaç toksisitesi gibi)
- 2) Cerrahi akciğer biyopsisi yapılmayan hastalarda YÇBT'de UIP paterninin görülmesi (Tablo 5)
- 3) Cerrahi biyopsi yapılanlarda YÇBT ve biyopsi paterninin özel kombinasyonları (Tablo 6-7) gerekmektedir.

Tablo 5. UİP paterni için YÇBT Kriterleri (6).**UİP paterni (4 kriterin hepsi)**

Subplevral, bazal hakim tutulum

Retiküler opasiteler

Bal peteği ± traksiyon bronşektazisi

UİP paterni ile uyumsuz bulguların olmaması

Olası UİP patern (3 kriterin hepsi)

Subplevral, bazal hakim tutulum

Retiküler opasiteler

UİP paterni ile uyumsuz bulguların olmaması

UİP paterni ile uyumsuz bulgular (yedi özelliğten herhangi biri)

Üst veya orta lob hakim tutulum

Peribronkovasküler tutulum

Yaygın buzlu cam görünümü (buzlu camın retiküler opasitelerden fazla olması)

Yaygın mikronodüller (bilateral, çoğunlukla üst loblarda)

Belirgin kistler (multiple, bilateral bal peteği alanlarından ayrı)

Diffüz mozaik perfüzyon/ hava hapsi (bilateral, en az üç lobda)

Bronkopulmoner segment(ler)/lob(lar)da konsolidasyon

2000 ATS/ ERS konsensusundaki majör ve minör kriterler kaldırılmıştır. Göğüs hastalıkları, patoloji ve radyoloji uzmanlarından oluşan multidisipliner bir yaklaşımla İPF tanısının doğruluğu artmaktadır⁽⁶⁾.

YÇBT bulguları, fibrozisle seyreden İAH'ın tanısı için önerilen pratik ve algoritmik klinik yaklaşımın önemli bir parçasıdır. Bu amaçla optimal YÇBT tekniğini uygulamak ve bu teknikte elde edilen görüntüleri yorumlayabilmek tanı için anahtar bir noktadır. Bal peteği görünümü (BPG) UİP tanısı için YÇBT ile sap-tanabilen temel özellik olarak öne sürülmüştür^(13, 14). BPG, genellikle 3-10 mm çapında, nadiren 2,5 cm çapına da ulaşabilen, belirgin duvarları olan, subplevral yerleşimli kistik hava yollarının radyolojik görüntüsüdür⁽¹³⁾. Histopatolojik olarak komşu havayollarının fibrotik yıkımının bir sonucu olarak terminal ve respiratuar bronşioollerin kistik dilatasyonu olarak tanımlanabilir. Traksiyon bronşektazisi BPG için tanımlayıcı bir özellik olarak artık görülmemektedir. Ancak kümelenmiş kistlerin bulunmadığı ya da peribronkovasküler dağılımın olduğu atipik bal peteği görüntüleri tanıda güçlükler açmaktadır⁽¹⁵⁾. YÇBT'nin bu konuda uzman radyologlar tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir. Çünkü balpeteği görünümünün amfizem ve fibrozisin bir arada bulunduğu durumlar

Tablo 6. UİP paterni için histopatolojik kriterler (6).**UİP patern (4 kriterin hepsi)**

Belirgin fibrozis/yapısal distorsiyon, ±subplevral/paraseptal alanda belirgin balpeteği

Yamalı parankimal fibrozis

Fibroblastik odak* varlığı

Alternatif bir tanıyı düşündüren UİP tanısı aleyhine bulguların olmaması

Muhtemel UİP patern

Belirgin fibrozis/yapısal distorsiyon, ± bal peteği

Yamalı tutulum veya fibroblastik odak bulgularından birisinin olmaması

Alternatif bir tanıyı düşündüren UİP tanısı aleyhine bulguların olmaması

VEYA

Sadece bal peteği görünümü**

Olası UİP patern (üç kriterin hepsi)

Fibrozis±interstisyel inflamasyon ile akciğer parankiminin yamalı veya

diffüz tutulumu

UİP patern için diğer kriterlerin olmaması

Allternatif bir tanıyı düşündüren UİP tanısı aleyhine bulguların olmaması

UİP'yi ekarte ettiren bulgular (altı özelliğten herhangi biri)

Hiyalen membran

Organize pnömoni

Granülomlar***

Bal peteği alanları dışında belirgin interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu

Belirgin hava yolu değişiklikleri

Alternatif tanıyı düşündüren diğer özellikler

*İPF akut atakları ile ilişkili olabilir.**Bu durum genelde son dönem fibrotik akciğer hastalığında sadece balpeteği içeren segmentler örneklendiğinde ortaya çıkar. Fakat UİP paterni diğer alanlarda gözlenebilir. YÇBT rehberliği ile preoperatif biyopsi bölgeleri belirlenerek bu durum engellenebilir.***Tek ya da az sayıda granülomlar ve/veya hafif düzeyde organize pnömoni komponenti nadiren UİP paternle bir arada bulunabilir.

ve traksiyon bronşektazisi ile radyolojik ayırıcı tanısı bazen uzmanlar için bile güç olabilmektedir⁽⁹⁾. UİP'e sıklıkla eşlik eden paraseptal amfizemi ince balpeteği görünümünden ayırt etmek de bazen güç olmaktadır⁽¹⁶⁾. Tek sıra bazallerde kist tabakası da bazıları tarafından BPG ve dolayısıyla İPF için tanısal kabul edilse de farklı boyutlardaki ve belirgin duvarlı kist-

Tablo 7. İPF tanısında YÇBT ve cerrahi akciğer biyopsisi kombinasyonu (multidisipliner yaklaşım) (6).

YÇBT Paterni	Cerrahi akciğer biyopsi paterni (eğer yapılırsa)	İPF tanısı?
UİP	UİP Muhtemel UİP Olası UİP Sınıflandırılmayan fibrozis*	EVET
	UİP ile uyumsuz bulgular	HAYIR
Olası UİP	UİP Muhtemel UİP	EVET
	Olası UİP Sınıflandırılmayan fibrozis	MUHTEMEL
	UİP ile uyumsuz bulgular	HAYIR
UİP ile uyumsuz	UİP	OLASI
	Muhtemel UİP Olası UİP Sınıflandırılmayan fibrozis UİP ile uyumsuz bulgular	HAYIR

UİP:Uşual İnterstiyel pnömoni ,İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, YÇBT: Yüksek çözünürlü bilgisayarlı tomografi * Sınıflandırılmayan fibrozis: Bazı biyopsilerde UİP ya da diğeri interstiyel pnömonilerde tanımlanmış özellikleri tam karşılamayan fibrozis paterni görülebilir. Bu patern sınıflandırılmayan fibrozis olarak adlandırılmaktadır.

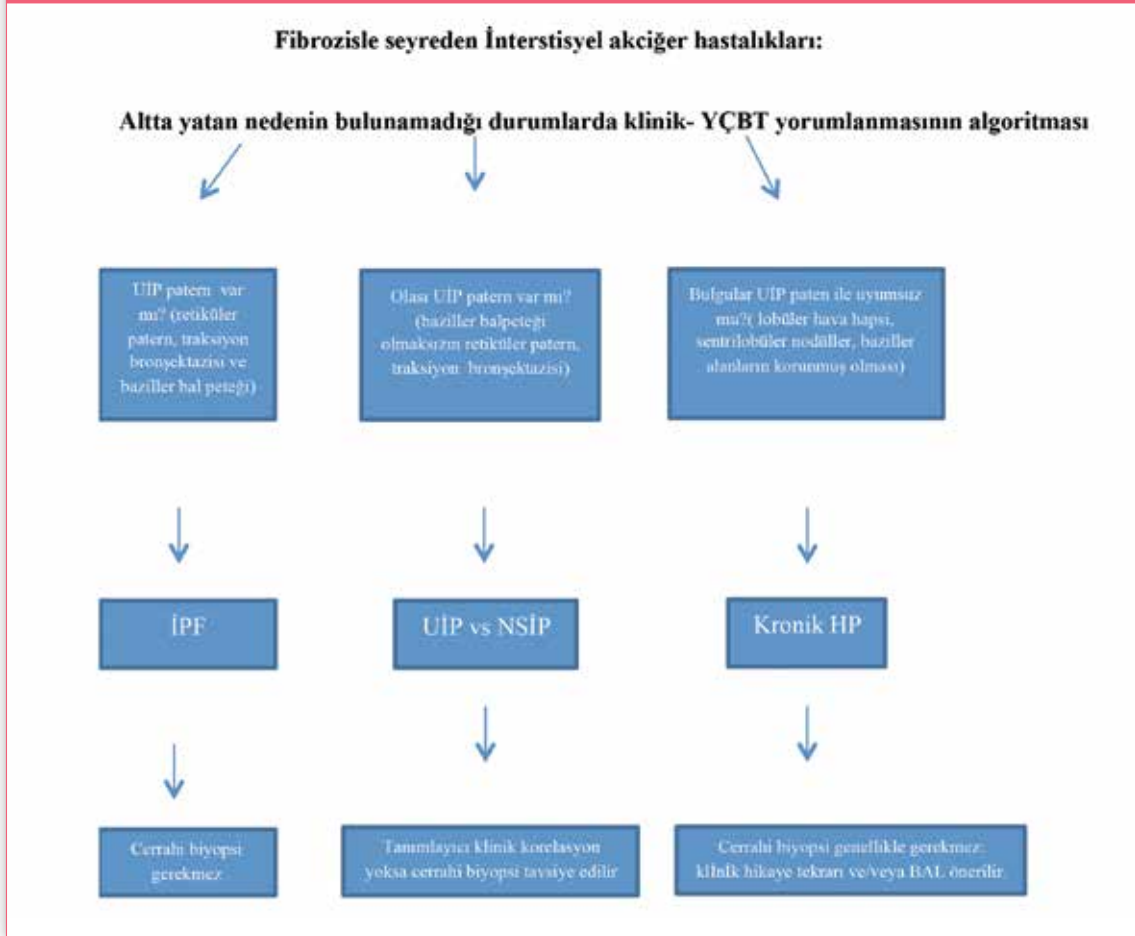
lerin oluşturduğu birden fazla kist katmanının olması şüphesiz daha tanısaldır⁽¹⁵⁾.

YÇBT bulgularına göre oluşturulan son sınıflama (UİP patern, olası UİP patern, UİP patern ile uyumsuz bulgular) klinik pratiğe, fibrozisle seyreden interstiyel akciğer hastalıklarının tanısında basitleştirilmiş bir yaklaşım getirmektedir (Şekil 1)⁽¹⁷⁾.

UİP patern tanımı (subplevral, bazal hakim tutulum, retiküler patern, traksiyon bronşektazisi, baziller bal peteği) interstiyel fibrozise yol açan altta yatan nedenin bilinmediği durumlarda cerrahi biyopsi yapılmadan İPF tanısının konulabilmesini sağlamak amacıyla oluşturulmuştur (Resim 1). İlaçlar, mesleki maruziyetler, hipersensitivite pnömonisi ve kollajen doku hastalıkları UİP'ye yol açtığı bilinen durumlardır. Sigara, tarım ve hayvancılık, tahta ve metal tozu, taş ve silika maruziyeti İPF riskini artırmaktadır^(6, 18). Asbestozis de UİP paterne yol açabilir ancak bu durumda plevral plaklar ve kalsifikasyonlar ayırıcı tanıda yardımcıdır⁽¹⁹⁾. Etiyolojisi bilinen UİP'de prognoz ve tedaviye cevap İPF'ye göre oldukça farklıdır. Buzlu cam görünümü de sık karşılaşılan bir radyolojik bulgudur. Histolojik olarak mikro balpeteği oluşumlarının radyolojik yansıması olan buzlu cam görünümünün yaygın olarak bulunması UİP zemininde gelişen diffüz alveolar hasar ya da enfeksiyonu akla getirmelidir⁽²⁰⁾.

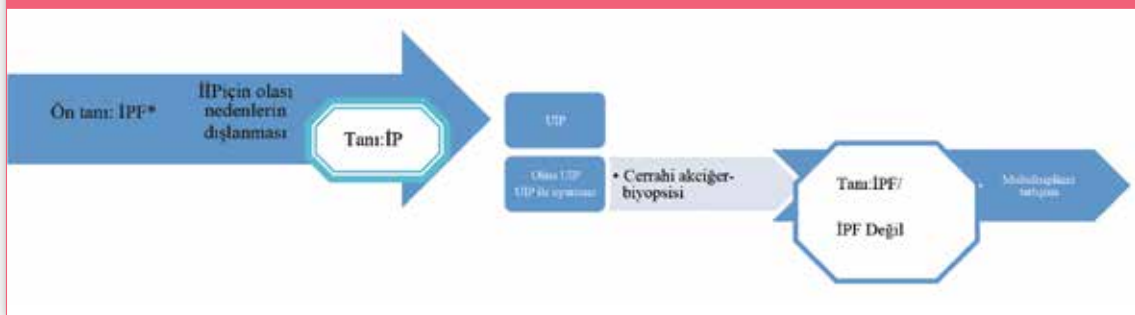
Olası UİP patern bulgularının ise tanı için özgüllüğü düşüktür. Bu durumdaki temel klinik problem UİP'i onu en çok taklit eden NSİP'ten ayırabilmektir. Selüler NSİP'te yamalı buzlu cam görünümü, simetrik düzensiz periferik ve /veya subplevral lineer ve ya retiküler opasiteler^(21, 22), vakaların üçte birinde basiller subplevral alanların korunmuş olması ve peribronko-vasküler dağılımın^(21, 23, 24) bulunması gibi bulgularla ayırıcı tanı genellikle mümkündür (Resim 2). Ancak fibrotik NSİP'te traksiyon bronşektazisi ve bronşio-loektazisi baskın radyolojik görünümündür. Ayrıca başlangıçta selüler NSİP ile uyumlu görünüme sahip olan olguların yaklaşık üçte birinde fibrotik progresyon ile klasik UİP paterne dönüşüm olabildiği bildirilmiştir⁽²⁵⁾ (Resim 3). Bir çalışmada histolojik tanısı NSİP olan vakaların %33'ünde YÇBT bulguları UİP ile uyumlu iken histolojik tanısı UİP olan olguların %38'inde YÇBT bulgularının NSİP ile uyumlu bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁶⁾. UİP olduğu bilinen vakaların %30'unda balpeteği görünümünün bulunmadığı gerçeği de ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir⁽¹⁷⁾. Bu nedenlerle potansiyel komplikasyonlarına rağmen bu grupta cerrahi biyopsi seçeneği düşünülmelidir. Çünkü İPF ve NSİP (hem fibrotik hem selüler form) farklı klinik seyrilere ve yaşam sürelerine sahiptir ve ayırıcı tanının yapılması bu nedenle önemlidir. 5 yıllık mortalite İPF'de %50-70 iken, NSİP'te %20'dir⁽²³⁾.

Şekil 1. Fibrozisle seyreden interstisyel akciğer hastalıkları: Alta yatan nedenin bulunamadığı durumlarda klinik- YÇBT yorumlanmasının algoritması (17). HP: Hipersensitivite pnömonisi, UIP:Usual İnterstisyel pnömoni İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, YÇBT: Yüksek çözünürlü bilgisayarlı tomografi.



Şekil 2. İPF tanı algoritması (6)

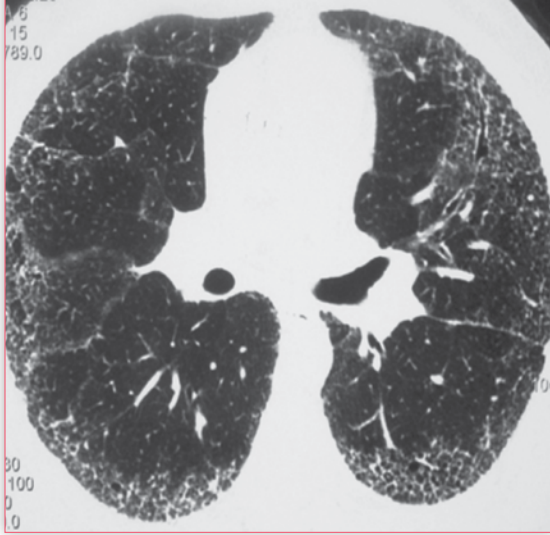
***Ön tanı İPF (interstisyel akciğer hastalığı bulguları ile birlikte eforla artan ve başka nedenler ile açıklanamayan nefes darlığı ve /veya öksürük).**



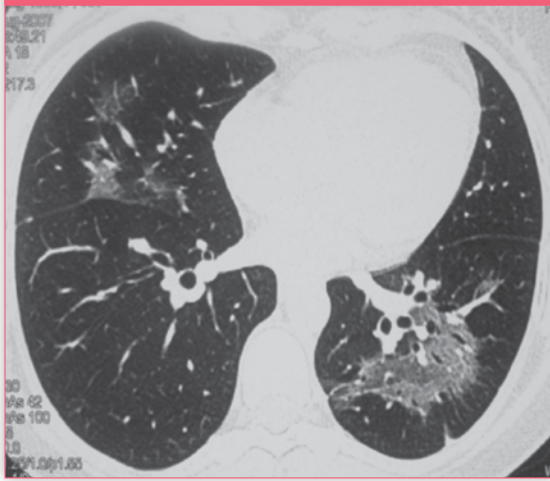
UIP patern ile uyumsuz özellikler UIP ve NSİP'in atipik görünimleri dahil geniş bir ayırıcı tanı listesini özetlese de kronik hipersensitivite pnömonisinin (HSP) ayırıcı tanıda temel nokta olduğunu vurgulamaktadır. Sentrilobüller nodüller, yamalı buzlu cam görünümü, sekonder lobüllerde hava hapsi kronik

HSP tanısını destekleyici faktörlerdir. Patolojik olarak kronik HSP için bronkosentrik selüler interstisyel pnömoni, tam olgunlaşmamış granülomlar, organize pnömoni odakları ve interstisyel fibrozis karakteristik bulgularıdır⁽¹⁷⁾. Tanı için herhangi bir altın standart yöntem olmamakla birlikte maruziyet öyküsü, şüpheli

Resim 1. İdiyopatik pulmoner fibrozisli hastanın YÇBT'sinde bilateral, periferik ve subplevral yerleşimli retiküler infiltrasyonlar; ilerlemiş fibrozisin tipik bulgusu olan balpeteği görünümü ve traksiyon bronşektazisi.



Resim 2. Cerrahi akciğer biyopsisi ile sellüler nonspesifik interstiyel pnömoni tanılı olgunun YRBT'sinde her iki akciğerde buzlu cam dansiteleri.



li antijenlere karşı serumda antikorların saptanması, solunum fonksiyon testinde restriktif patern, radyolojik olarak diffüz retikülasyon ve provokasyon (maruziyet) testleri yardımcı bulgular sağlamaktadır⁽²⁷⁾. Bronkoalveoler lavajda lenfositik alveolit (>%40) bulunması veya açık akciğer biyopsisinde peribronşial / interstiyel non- kazeifiye granülomların görülmesi tanıyı kesinleştirmektedir. Bu bulgular kronik HSP ile uyumlu ise cerrahi biyopsiden kaçınılmalıdır. Ancak YÇBT bulgularının alternatif tanıları düşündürdüğü diğer durumlarda, UIP ile uyumsuz bulguların yer aldığı bu kategori için cerrahi biyopsi yönünden vakalar değerlendirilmelidir. Silva ve arkadaşları'nın⁽²⁸⁾ yaptı-

ğı retrospektif bir çalışmada kronik HSP'yi NSİP'tan ayıran en duyarlı YÇBT bulguları şöyle sıralanmıştır: sekonder lobüllerde (özellikle 5'ten fazla lobülde görülüyorsa) vaskülarite ve atenüasyonun azalması, subplevral korunma, üst lob tutulumu (peribronko-vasküler dağılım varsa) ve sentrilobüler nodüllerin varlığı. NSİP ile en iyi örtüşen bulgular rölâtif subplevral korunma, sentrilobüler buzlu cam nodüllerinin, bal peteğinin ve hava hapsinin yokluğu olarak belirtilirken; İPF ile en uyumlu bulgu subplevral korunma ya da sentrilobüler nodüller olmaksızın bal peteği görünümünün varlığı olarak bildirilmiştir⁽²⁸⁾.

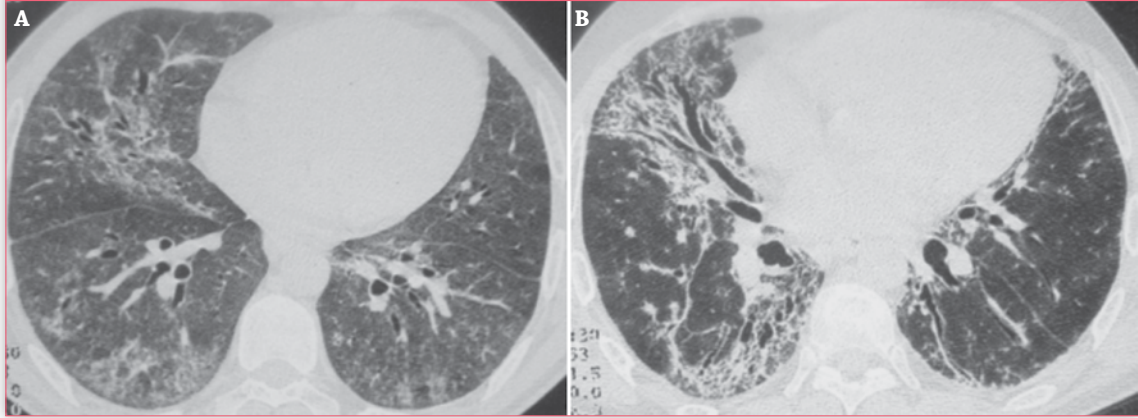
İnterstiyel akciğer hastalıklarının %15-20'sinde daha sonra bir kollajen doku hastalığının geliştiği bilinmektedir. Cerrahi biyopsi örneklerinde yoğun perivasküler kollajen birikimi, yaygın plörit, germinal merkez formasyonu ile birlikte lenfoid agregatlar ve baskın plazmositik infiltrasyon varlığının saptanması altta yatan bir kollajen doku hastalığının habercisi olarak düşünülebilir⁽²⁹⁾. Serolojik testlerin de pozitif olması halinde bu bulgular farklı bir fenotip olan "akciğer-baskın KDH" olarak tanımlanabilir. Serolojik testler, İPF tanısı öncesi hastaların çoğunluğunda yapılmalıdır ve romatoid faktör (RF), anti-siklik sitrulinated peptid (anti-CCP) ve antinükleer antikor(ANA) titrelerini içermelidir⁽⁶⁾. İPF'de düşük düzeyde RF ve ANA pozitifliği saptanabilir. Bu durumda eğer KDH ilgili ek serolojik ya da klinik bulgu yoksa İPF tanısı konulabilir ancak hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilecek bir KDH'nı gözden kaçırmamak için takiplerde serolojik ve klinik değerlendirmeler tekrarlanmalıdır⁽⁶⁾.

İPF tanısında bronkoalveoler lavaj kullanımı tipik bulgular varlığında önerilmemektedir⁽⁶⁾. Ancak Ohshimo ve arkadaşları'na⁽³⁰⁾ ait tipik klinik ve radyolojik özellikleri sahip 74 hastayı içeren bir çalışmada BAL ile 6 hastada alternatif tanıya ulaşılmıştır⁽³⁰⁾. Bu sonuçların çok merkezli çalışmalarda tekrarlanması bu öneride değişikliğe neden olabilir. Olası İPF ile uyumlu durumlarda ise alternatif tanıları dışlamak için BAL önerilir. BAL'ın ayrıntılı bir maruziyet hikayesi ve klinik değerlendirmeye ek bir fayda sağlamayıp sağlamadığı konusu net bilinmemektedir⁽⁶⁾. Bir sonraki rehberde BAL ile ilgili öneri bu iki senaryoyu birbirinden ayıracak şekilde tekrar düzenlenmelidir⁽⁹⁾.

Son rehberde İPF tanısında transbronşial biyopsi kullanımı önerilmemektedir⁽⁶⁾.

Cerrahi akciğer biyopsisi Tablo 6 ve Tablo 7'de belirtilen özelliklere göre tanının kesinleşmesini sağlamanın yanı sıra prognozunu belirlenmesinde de önemli bir role sahiptir. Hastaların sadece üçte ikisi "klasik" YÇBT bulgularına sahiptir. Atipik görünüme sahip hastalara biyopsi önerilmektedir ancak histopatolojik görünüm birbiri yakındır ve bazen bir arada bulunabilir. Dolayısıyla, İİP biyopsilerinin yorumlan-

Resim 3. NSİP nedeniyle progressif dispnesi olan 37 yaşında erkek hasta. (A) YÇBT’de alt lobda periferik buzlu cam opasitesi ve düzensiz retikülo nodüler interstisyel dansiteler. (B) 19 ay sonra çekilen YÇBT’de buzlu cam dansitelerin retiküler paterne, bal peteği ve traksiyon bronşektazisine ilerlediği görülüyor.



masında raporlar arasındaki varyasyon oldukça fazladır⁽³¹⁾. Flaherty ve arkadaşları'nın^(32, 33) yaptığı bir çalışmada histopatolojik olarak UIP tanısı almış vakalarda %26 oranında diğer loblarda NSİP paterninin eşlik ettiği gözlenmiştir. Bu gözleme dayanarak önerilen histopatolojik sınıflamada idiyopatik interstisyel pnömoniler 4 gruba ayrılmıştır: 1) Tutarlı UIP (tüm loblarda UIP patern), 2) Tutarlı UIP (bir lobda UIP patern ve en az bir lobda UIP dışı patern), 3) Tutarlı fibrotik NSİP (en az bir lobta fibrotik NSİP), 4) Tutarlı sellüler NSİP (tüm loblarda sellüler NSİP). Bu grupların prognozu anlamlı bir şekilde belirtebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. En iyi prognoz tutarlı NSİP grubunda iken, tutarsız UIP'in prognozunun NSİP'ten ziyade tutarlı UIP'e benzediği gösterilmiştir.

Cerrahi akciğer biyopsisi için vakalar seçilirken dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Çünkü bazı yayınlarda perioperatif mortalite %7,6 iken^(34, 35), uygun seçilmiş vakaları içeren çalışmalarda cerrahi akciğer biyopsisi güvenli bir işlem olarak belirtilmektedir^(36, 37). Son rehberde cerrahi akciğer biyopsisinin hastalara göre risk düzeyine ilişkin pragmatik bir yaklaşım sunulmamıştır. Cerrahi akciğer biyopsisinin düşük riskle uygulanabileceği hasta grubunu biyopsinin yapılmaması gereken hasta grubundan net bir şekilde ayıran özelliklerin belirlenmesi klinisyenler için faydalı olacaktır⁽⁷⁾. Komplikasyon riskini artıran durumlar arasında ileri yaş, bağımsızlığı baskılayan durumlar veya cerrahi anında mekanik ventilasyon ihtiyacı^(36, 37) veya eş zamanlı akciğer kanseri cerrahisi⁽³⁷⁾ sayılabilir. Majör komorbiditelerin varlığı net bir kontrendikasyondur. İPF'nin klinik radyolojik açıdan evresinin postoperatif mortalite ile ilişkisi henüz tam bilinmemektedir⁽⁷⁾. Bu nedenle cerrahi biyopsinin potansiyel morbidite ve mortalitesi de göz önünde bulundurularak İPF'yi diğer İİP'lerden ayırmak için daha az invaziv ve daha duyarlı tanısal testlere ihtiyaç vardır⁽³⁸⁾.

2011 ATS/ERS/JRS/ALAT rehberi hastaların çoğunda tanıda yardımcı olan pratik bir yaklaşım sunmaktadır. Ancak YÇBT bulguları İPF ile uyumsuz olduğu halde tedavi süreci İPF'ye benzeyen (tedaviyle engellenemeyen progresyon) durumlar hala önemli bir problem olarak durmaktadır. Çünkü rehberde göre bu durumlarda açık akciğer biyopsisi uygulanması önerilmiştir. Klasik UIP paternin patolojik olarak gösterilmesi bu grup hastada İPF tanısı için ek bir fayda sağlamamaktadır. Bu nedenle bir sonraki rehberde özellikle YÇBT bulguları UIP ile uyumsuz olan olgularda tedavi sonuçları da İPF tanısı için multidisipliner tartışmanın bir bileşeni olarak belirtilmelidir⁽⁹⁾.

Özellikle radyolojik ve patolojik bulguların birbiri ile uyumsuz olduğu olgularda İPF tanısının doğruluğunu arttıran en önemli unsur disiplinlerarası tartışmadır. Bu tartışmalar YÇBT tekniğinin yeterliliğini ve örneklem hatası olasılığını mutlaka içermeli ve interstisyel akciğer hastalıkları konusunda uzmanlaşmış kişilerce yapılmalıdır. "UIP ile uyumsuz" kategorisine ait YÇBT bulgularının saptandığı ancak cerrahi biyopsi sonucu UIP ile uyumlu olan olgularda İPF tanısı interstisyel akciğer hastalığı uzmanları arasında yapılacak disiplinlerarası bir tartışma ile netleştirilebilir (Şekil 2)⁽⁶⁾. Ancak disiplinlerarası tartışma yaklaşımının da standardize olmaması, subjektif olması ve birçok merkezde "gerçek" bir disiplinlerarası tartışma yapılmasının mümkün olmaması nedeniyle bazı sınırlamaları vardır^(37, 39).

İPF ölümcül bir hastalıktır. İPF'de median yaşam süresi 2-3 yıldır. Doğal seyri değişkendir ve öngörülemez. İPF'li hastaların çoğunda akciğer fonksiyonları yıllar içerisinde kademeli olarak azalırken küçük bir grup hasta stabil seyrederek ya da %10-15 oranında özellikle sigara içen erkek hastalarda hızla kötüleşir. Az sayıda hastada önceden stabil olmalarına rağmen akut solunumsal ataklar gelişebilmektedir. Bu ataklar

radyolojik bulgular ve semptomlarda kötüleşme ile karakterizedir ve altta yatan enfeksiyon veya travma gibi belli bir neden bulunamaz. Ataklar yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda atak nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda yatış sırasında %60, taburculuktan 6 ay sonrasına kadar %90 oranında mortalite bildirilmiştir⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Solunumsal semptomlarda artış, akciğer fonksiyon testlerinde kötüleşme, YÇBT'de ilerleyici fibrozis ve akut solunumsal atak hastalığın ilerlediğini göstermektedir^(6, 7). Coğrafik, etnik, kültürel, ırksal faktörler İPF'nin bu farklı fenotipler ile görülmesine neden olmaktadır. Daha iyi bir tedavi yaklaşımına ulaşabilmek için bu farklı fenotipleri prospektif olarak belirleyebilecek klinik yöntemlere ihtiyaç vardır^(6, 38).

Kötü prognostik faktörler Tablo 8'de özetlenmiştir. Son çalışmalar mortalitenin en çok kış aylarında izlendiği⁽⁴³⁾ ve en sık ölüm nedeninin ilerleyici akciğer hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir⁽⁴⁴⁾.

İPF'li hastalarda, subklinik ya da açık şekilde pulmoner hipertansiyon, gastroözofageal reflü, obstrüktif uyku apnesi, obezite ve pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği sendromu gibi komorbid durumlar gözlemlenir. Bu komorbiditelerin İPF'li hastalar üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir⁽⁶⁾.

İdiyopatik Nonspesifik İnterstiyel Pnömoni

NSİP kronik fibrozisli major idyopatik pnömonilerin bir alt grubudur. İPF'ye göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar (ortalama başlangıç yaşı 40-50). Gençlerde ve sigara içmeyen kadınlarda daha sık görülür. Prognozu ve kortikosteroid tedaviye cevabı İPF'ye göre genel olarak daha iyidir (45). İPF ile ayırıcı tanısının yapılması bu açıdan önemlidir ve ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken anahtar noktalar İPF ile ilgili bölümde detaylı olarak anlatılmıştır. Histopatolojik olarak inflamasyon ve fibrozis UİP'e göre daha homojen bir paternde izlenmektedir⁽⁴⁶⁾. Sellüler ve fibrotik olmak üzere 2 histolojik alt tipi mevcuttur.

Genellikle 6-7 aydır devam eden öksürük ve nefes darlığı şikayetleri vardır⁽⁴⁷⁾. İdiyopatik NSİP tanısında başlangıç testleri YÇBT ve SFT (akciğer volümleri ve DLCO)'dır. Radyolojik görünümde histolojik özelliklerin bir yansıması olarak genel olarak homojendir. En sık radyolojik bulgu bazal bölgelerde görülen ince retiküler opasiteler ve buzlu cam opasiteleridir. Traksiyon bronşektazisi ve alt loblarda volüm kaybı da sık görülür⁽⁴⁸⁾. Aksiyal planlarda peribronkovasküler dağılım ve subplevral alanların korunmuş olması NSİP için karakteristiktir (Resim 2, 3).

Kronik HSP, KDH, ilaçlar, familial fibrozis ve akut akciğer hasarı da histopatolojik olarak NSİP pater-

Tablo 8. İPF için kötü prognostik faktörler (6).

Tanı anındaki faktörler
Nefes darlığının düzeyi [#]
DLCO < %40 [#]
6DYT desatürasyon ≤ %88 [#]
YÇBT'de bal peteği görünümünün yaygınlığı [#]
Pulmoner hipertansiyon [#]
Düşük TAK ve yüksek p(A-a)O ₂ [*]
Amfizem [*]
Yüksek fibroblastik odak sayısı [*]
Yüksek serum KL6, MMP7, SP-A ve D [*]
Dolaşımda fibrosit varlığı [*]
Takipteki faktörler
Nefes darlığının düzeyinde artış [#]
FVC'de ≥ %10 azalma [#]
DLCO'da ≥ %15 azalma [#]
YÇBT'de fibrozis bulgularının artması [#]
TAK'da son 6 ayda azalma [*]
p(A-a)O ₂ 'de son 1 yılda 15mmHg artış [*]

DLCO: karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi, 6DYT: altı dakika yürüme testi, YÇBT: yüksek çözünürlüklü BT, TAK: toplam akciğer kapasitesi, p(A-a)O₂: arteriyolalveoler oksijen gradienti, KL6: krepis vın den Lungen-6, SP-A: surfaktan protein- A, SP-D: surfaktan protein- D, MMP7: matriks metelloproteinaz7, FVC: zorlu vital kapasite, *Bazı çalışmalarda prognostik etkisi gösterilmiş faktörler, #Prognostik etkisi kanıtlanmış faktörler.

nine yol açabilir. Bu nedenle ayırıcı tanı için serum otoantikörleri ve inflamatuvar belirteçlerine (romatoid faktör, anti-Scl-70, anti-Jo1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, anti-Ro, anti-La, antiribonükleoprotein, aldolaz, kreatinkinaz, sedimentasyon hızı, CRP, anti-CCP) bakılması önerilmektedir. Bu test sonuçları KDH destekler ancak kesin tanı için semptom ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanıda BAL kullanımı tartışmalıdır. Enfeksiyonu dışlamak amacıyla kullanılabilir. BAL'da lenfositoz görülmesi cerrahi biyopsinin mümkün olmadığı durumlarda İPF'yi ekarte etmek için bir ipucu olabilir. Kesin NSİP tanısı için cerrahi biyopsi şarttır. Histopatolojik özellikler prognozu ve tedavi yaklaşımını belirlemede de yardımcıdır. Örneğin, çok sayıda fibroblastik odak ve mikroskopik balpeteği görülmesi kötü prognoz ve tedaviye kötü yanıtla ilişkilidir⁽⁴⁷⁾. Disiplinlerarası tartışma idyopatik NSİP tanısı için önemlidir.

Prognoz değişkendir. Kimi hastalar düzelirken, kimi-leri stabil kalır veya kortikosteroid veya immünsüpresif tedaviyle iyileşir. Fakat bazılarında son dönem fibrozis gelişir ve mortaliteye yol açar⁽⁴⁾.

1.B- Sigara ile ilişkili İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

RB-İAH ve DİP sigara ile ilişkili akciğer hasarının farklı boyutlardaki yansımaları olarak düşünülmektedir. Sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları hava yollarında ince granüler sarı-kahverengi sitoplazmik pigmentasyon gösteren makrofaj birikimi ile karakterizedir. Pigmentasyonun derecesi paket-yıl cinsinden içilen sigara miktarı ile ilişkilidir⁽⁴⁹⁾. inflamasyonun yaygınlığı, histolojik ve radyolojik bulguların klinik boyutu, tedaviye yanıt ve prognoz bu hastalık spektrumunda içerisinde farklılık gösterdiği için alt sınıflama yapılmıştır^(45, 50).

Respiratuar Bronşiyolit İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Respiratuar bronşiyolit (RB) genellikle asemptomatik olup sigara içenlerin çoğunda otopside saptanmaktadır. Histolojik olarak respiratuar bronşiyollerde pigmente makrofajlar ile karakterizedir. Özellikle 30 paket/yıl'dan fazla sürede sigara maruziyeti olanlarda RB bulguları daha yaygınlaşarak pulmoner semptomlar, SFT'de anormal bulgular ve radyolojik anomaliler ile seyreden RB-İAH'ye dönüşebilir⁽⁴⁹⁾. YÇBT kesitlerinde RB'de üst loblarda hafif düzeyde sentrilobüler nodüller izlenirken, RB-İAH'de daha sıklıkla buzlu cam alanları görülmektedir (50). Sentrilobüler nodüllerin ve buzlu cam opasitelerinin yaygınlığı, havayolu lümeninde biriken pigmente makrofajların miktarı ile ilişkilidir^(51, 52). RB-İAH ile uyumlu diğer YÇBT bulguları bronşiyal duvarlarda kalınlaşma, üst loblarda tutulum, sentrilobüler amfizem, ekspirasyonda hava hapsi olmasıdır. Bal peteği veya traksiyon bronşektazisi gibi fibrozis bulgularına ise rastlanmaz⁽⁵³⁾. Fibrozis bulgularının histolojik ve/veya radyolojik olarak saptanması sigara ile ilişkili interstisyel fibrozis (SİİF) tanısını, sentrilobüler buzlu cam dansitesindeki nodüllerin görülmesi ise HSP tanısını akla getirmelidir. Uzun süreli sigara maruziyeti olanlarda, BAL'da pigmente makrofajların görülmesi ve lenfositik alveolit dışlanması ile (hipersensitivite pnömonisi ile ayırıcı tanı için) cerrahi biyopsiye gerek duyulmadan RB-İAH tanısı konulabilir^(54, 55).

Genellikle miks, baskın olarak restriktif tipte fonksiyonel kayıp ile seyreder. DLCO'da hafif -orta bir azalma mevcuttur⁽⁵⁶⁾. Histolojik bulgular ile fonksiyonel kayıpların ciddiyeti arasında tam bir korelasyon saptanamamıştır⁽⁵⁰⁾.

Hastalığın tedavisi sigaranın bırakılmasıdır. Ancak sigaranın kesilmesinden sonra hastalığın seyri kişiler arası farklılık gösterebilir. Hastalığın prognozu genellikle iyidir çoğu hasta stabil seyreder ya da tamamen iyileşir. Küçük bir grup hastada sigaranın bırakılması

ile progresyon gözlenebilir ve BT bulguları da genelde tamamen iyileşme göstermez^(45, 53).

Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

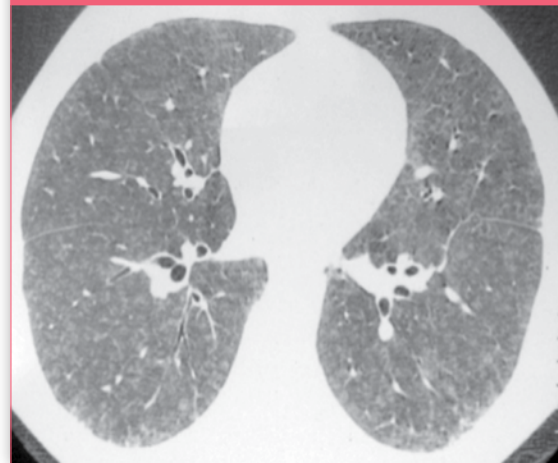
Bu hastalığın ilk tanımlanması sırasında respiratuar bronşiolerde görülen makrofajların deskuamatif alveol hücreleri olduğu zannedildiği için bu isim verilmiştir. Günümüzde bu tezin doğru olmadığı bilinmektedir, ancak orjinal isim değiştirilmemiştir.

DİP, genellikle 30-40 yaşlarında sigara içen erkeklerde görülmektedir. İlerleyici dispne, öksürük ile karakterizedir ve bazı hastalarda solunum yetmezliğine yol açabilir. %25-50 oranında çomak parmak görülebilir⁽⁵⁷⁾. Birçok hasta sigaranın bırakılması ile iyileşirken bazı hastalarda steroid tedavisi gerekebilir. On yıllık sağkalım %70 düzeyindedir⁽⁴⁵⁾. Romatoid artrit gibi kollajen doku hastalıklarında, hepatit C gibi enfeksiyonlarda, sirolimus toksisitesi gibi ilaç reaksiyonlarında da görülebilir. Sürfaktan protein gen mutasyonunun neden olduğu çocukluk çağı DİP vakalarının erişkin yaşa ulaşması ile sigara içmeyen erişkinlerde de DİP hastalığı görülebilir^(58, 59).

Genelde restriktif tipte fonksiyonel kayıp izlenmekle birlikte hem RB-İAH hem de DİP'te eşlik eden amfizem ve kronik bronşiolitie bağlı olarak obstrüktif tipte fonksiyonel bozulma da görülebilir. Amfizem ve fibrotik değişikliklerin bir arada bulunması paradoksik olarak akciğer volümlerinin normal saptanmasına neden olabilir. DLCO azalmıştır ve bu azalma hastalığın yaygınlığı ile koreledir⁽⁵⁶⁾.

En sık radyolojik bulgusu alt zonlarda ve periferik bölgede veya diffüz dağılım gösteren buzlu cam opasiteleridir⁽⁵³⁾ (Resim 4). Buzlu cam alanları içerisinde ince duvarlı ve genelde 2 cm'den küçük iyi sınırlı kistler

Resim 4. Deskuamatif interstisyel pnömoni hastanın YÇBT'sinde üniform, diffüz buzlu cam opasiteleri, minimal retiküler opasiteler.



izlenebilir. Ancak bal peteği görünümü nadir olarak saptanır^(60, 61). Ayırıcı tanıda NSIP, akut veya subakut HSP, pnömosistis carini pnömonisi düşünülmelidir. Bu nedenle tanı için genellikle cerrahi akciğer biyopsisi gerekmektedir.

RB-İAH ve DİP ayırıcı tanısı pigmente makrofajların yaygınlığına göre yapılmaktadır: RB-İAH'da tutulum çoğunlukla bronşiolosentrik alanda sınırlı iken DİP'te difüz olarak tüm lobül etkilenir. Ayrıca interstisyel fibrozis, lenfoid foliküller, dev hücreler ve eozinofiller DİP'te daha sık izlenmektedir^(62, 63). Radyolojik olarak buzlu cam alanları DİP'te daha yaygın olarak izlenir ve sınırları belirgindir. RB-İAH'da ise yamalı bir tutulum söz konusudur. Ancak RB-İAH ve DİP arasındaki çizgi pratik anlamda her zaman net olmayabilir. Örneklemeye bağlı olarak makrofaj birikiminin lobüller arasında farklılık göstermesi ve radyolojik bulguların birarada bulunması nedeniyle bazı vakalarda ayırıcı tanı oldukça zorlayıcıdır. Bu nedenle bu iki farklı klinik durumun bir arada sınıflanması gerektiğini savunan yazarlar vardır ancak, klinik ve prognostik farklılıklarından dolayı mümkünse ayrı olarak sınıflanmaları önerilmektedir⁽⁶⁴⁾.

Tedavi, sigaranın bırakılmasıdır. Ancak hiçbir randomize çalışmada etkinliği gösterilememiş olsa da belirgin semptomları, fonksiyonel kaybı ve ilerleyici hastalığı olan vakalarda kortikosteroid tedavi önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisi ile hastaların üçte ikisinde stabilizasyon veya semptomlarda iyileşme görülmektedir. Hatta tam iyileşme mümkündür⁽⁶⁵⁾. Beş yıllık ve 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %95.2 ve %69.6'dır⁽⁶⁶⁾.

Fibrozisle seyreden hava yolu genişlemesi

RB-İAH ve DİP, akciğer rezeksiyonu spesmenlerinde neoplastik olmayan akciğer parankiminde tesadüfen saptanan bir bulgu olan fibrozisle seyreden hava yolu genişlemesi gibi sigarayla ilişkili diğer parankim değişikliklerinden ayırt edilmelidir. Fibrozisle seyreden hava yolu genişlemesinde klasik amfizeme göre daha fazla fibrozis görülür. Fibrozisle seyreden hava yolu genişlemesi radyolojik ve patolojik olarak insidental bir bulgu iken, PPFE amfizem ve fibrozisin bir arada bulunduğu klinik bulgularla seyreden bir durumdur^(4, 67).

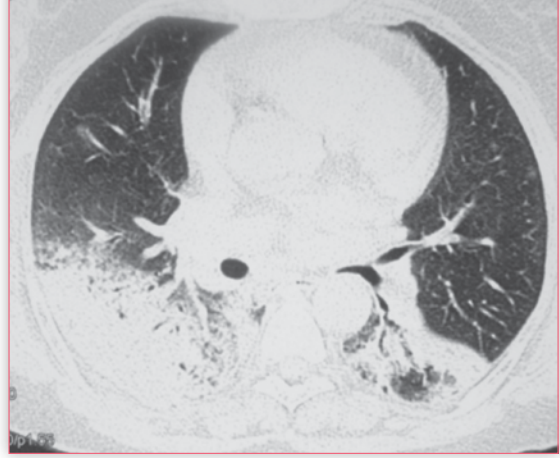
1.C- Akut/Subakut İdiyopatik İnterstiyel Pnömoniler

Kriptojenik Organize Pnömoni

KOP, idiyopatik olması ve özellikle fibrozise ilerleyen olgularda İİP'lerin diğer formları ile ayırıcı tanıda olması nedeniyle İİP olarak sınıflandırılmaktadır⁽⁴⁾.

Patolojik olarak bronşiyollerden alveollerin içine doğ-

Resim 5. Öksürük, halsizlik, dispne yakınması ile başvuran ve kriptojenik organize pnömoni tanısı konan 61 yaşındaki kadın hastanın YÇBT'sinde; her iki akciğerde hava bronkogramları içeren geniş konsolidasyon alanları.



ru uzanan polipoid doku kitleleri (Masson cisimcikleri) çevresinde gelişen organize pnömoni ile karakterizedir. Organize pnömoni paterni kollajen doku hastalıkları, inhalasyon hasarı ve ilaç reaksiyonları gibi birçok durumda daha izlenebilir. Ancak kriptojenik organize pnömoni terimi idiyopatik form için kullanılmaktadır⁽⁴⁵⁾. En sık görülen semptomlar birkaç hafta ya da aydır devam eden öksürük ve nefes darlığıdır. Genelde akciğer filminde konsolidasyon saptanması ile hastalar ilk olarak pnömoni teşhisi alır; ancak antibiyotik tedavisi ile düzelmezler. YÇBT'de subplevral ve peribronşiyal alanlarda yamalı - gezici konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri izlenmektedir (Resim 5). Ters halo belirtisi ve perilobuler opasiteler tanıda yardımcı bulgulardır. Konsolidasyonlar müsinöz adenokarsinom, lenfoma, vaskülitler, Sarkoidoz, kronik eozinofilik pnömoni, enfeksiyonlarda da görülebilir. Ancak klinik değerlendirme, BAL ve transbronşiyal biyopsi yardımı ile bu hastalıkların ayırıcı tanısı mümkündür. Hafif düzeyde silindirik bronşiyal dilatasyon ile hava bronkogramı sıklıkla izlenirken plevral efüzyon nadirdir^(68, 69).

Tedavide kortikosteroidler ile tam iyileşme mümkündür ancak nüks sıktır⁽⁷⁰⁾. Tedaviye cevap vermeyen bir grup hastada organize pnömoninin fibrozisle seyreden bir varyantı düşünülebilir. Bu hastalarda YÇBT'de konsolidasyon hakimdir. Organize pnömoni fibrozisin bir arada bulunduğu bazı olgularda altta yatan neden polimiyozit ve antisentetaz sendromu olarak saptanmıştır⁽⁷¹⁾.

Akut İnterstiyel Pnömoni

Hızlı gelişen hipoksemi ve solunum yetmezliğine neden olur ve %50'nin üzerinde mortalite ile seyre-

der. Histolojik olarak akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) benzer şekilde diffüz alveoler hasar (DAH) görülmektedir. ARDS'de altta yatan bir neden varken AİP idiyopattır. AİP tanısı için sepsis, masif travma, ilaç toksisitesi, bağ dokusu hastalıkları, organ transplantasyonunun enfeksiyöz olmayan komplikasyonları, aspirasyon ve oksijen toksisitesi gibi DAH'a sebep olan diğer etiyolojiler dışlanmalıdır⁽⁷²⁾. AİP'te radyolojik olarak simetrik alt lob tutulumu izlenmektedir. Balpeteği görünümü de ARDS'ye oranla AİP'te daha sıktır. Ancak bu bulgu UİP zemininde gelişen bir akut alevlenmeyi de akla getirmelidir⁽⁴⁵⁾.

Erken eksudatif fazda yamalı buzlu cam opasiteleri izlenirken geç organize fazda traksiyon bronşektazisi görülmektedir⁽⁷³⁾. Erken evrede hyalen membranlar, organize fazda ise fibroblastların yol açtığı interstisyel kalınlaşma temel histopatolojik bulgudur. Ancak sıklıkla aynı biyopside iki bulgu birarada bulunabilir⁽⁷⁴⁾. Akciğer biyopsisi ile DAH'a neden olabilen İPF akut alevlenme (altta yatan UIP patern), CMV (patognomik inklüzyon cisimciklerinin görülmesi ile) ve Pnömosistis pnömonisi (Grocott'un methiamin gümüş boyası ile) gibi bazı etyolojiler belirlenebilir. YÇBT bulgularının yaygınlığı mortalite ile koreledir⁽⁷⁵⁾. İleri safhalarda AİP, fibrotik NSİP'e dönüşebilir⁽⁴⁶⁾. Ayırıcı tanıda yaygın aspirasyon, enfeksiyon, pulmoner hemoraji, akut eozinofilik pnömoni, hidrostatik ödem ve akut İPF alevlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır^(45, 72).

Her yaşta görülebilir. Genellikle gribal semptomlar sonrası halsizlik ve miyalji ile başlar ve 2-11 gün içerisinde hızla gelişen dispne, öksürük ve ateş ile seyreder. Bazı vaka serilerinde semptomların süresinin 2 aya kadar uzayabileceği bildirilmiştir⁽⁷²⁾. Fizik muayenede takipne, siyanoz, raller ve hisiltılı solunum saptanabilir ancak çomak parmak AİP'te beklenen bir bulgu değildir. Çomak parmak ise İPF akut alevlenmesinde görülür ve ayırıcı tanı için önemli bir bulgudur^(76, 77).

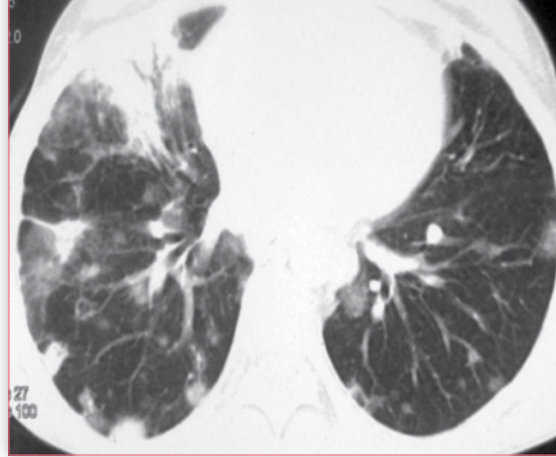
Etkinliği ispatlanmış bir tedavisi yoktur. Hastaların çoğunun mekanik ventilatör ve destek tedavi alması gerekmektedir. İlk 2 ayda akut solunum yetmezliğine bağlı olarak mortalite %50'dir. Hastaların bir kısmı taburcu olduktan birkaç ay sonra nüks AİP, pnömoni veya kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmektedir⁽⁷⁶⁾. Bir çalışmada erken akciğer biyopsisi, yüksek doz pulse kortikosteroid tedavi ve akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri ile mortalitenin azaltıldığı bildirilmiştir⁽⁷⁸⁾.

2. NADİR GÖRÜLEN İDİYO PATİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER

İdiyopatik Lenfositik İnterstisyel Pnömoni

Alveoler interstisyumun lenfositler ve plazma hücreleri ile infiltrasyonu ile karakterizedir. Genellikle

Resim 6. Lenfositik interstisyel pnömoni tanılı kadın hastanın YÇBT'sinde sağ akciğerde hava bronkogramı içeren konsolidasyon, her iki akciğerde bazıları buzlu cam dansitesinde nodüler lezyonlar (Doktor Sibel Alpar'ın arşivinden izinleri ile alınmıştır).



kollajen doku hastalıkları (özellikle Sjögren sendromu), immün yetmezlik (disproteinemi, kemik iliği transplantasyonu, çocuklarda kazanılmış immün yetmezlik sendromu) ve Castleman hastalığı ile ilişkilidir. İdiyopatik LİP oldukça nadir görülmektedir. Poliklonal lenfosit proliferasyonu ile ilişkili olduğu için lenfoma gelişimi olasılığı düşüktür. Genellikle kadınlarda görülmektedir⁽⁷⁹⁾.

Radyolojik olarak buzlu cam ve retiküler opasiteler en tipik bulgulardır (Resim 6). Perivasküler kistik lezyonlar bazen tek bulgu olarak izlenebilir. Bu durumda lenfanjiyoleomiyomatozisten (LAM) ayırımı kistlerin dağılımına göre yapılmaktadır. LAM'daki yaygın dağılımının aksine, idiyopatik lenfositik interstisyel pnömonide kistler alt loblarda ve peribronkovasküler alanda izlenmektedir⁽⁸⁰⁾.

Hastaların çoğunluğunda kortikosteroid tedavi ile klinik stabilize veya düzelme izlenmiştir⁽⁷⁹⁾. Ancak ne kortikosteroidler ne de diğer sitotoksik ajanların tedavi etkinliği ile ilgili bir kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastozis (PPFE)

Üst loblarda plevra ve subplevral akciğer parankiminde belirgin kollajen ve elastik doku depolanması ve visseral plevranın yoğun fibrotik bir şekilde kalınlaşması ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Histolojik olarak intraalveoler elastotik fibrozis görülmektedir^(81, 82). İntraalveoler fibrozis ve elastozis radyoterapi, kemoterapi, inhalasyon hasarı sonrası da görülebilir; PPFE'ye spesifik değildir. Literatürde küçük vaka serileri şeklinde bildirilmiştir⁽⁸²⁻⁸⁵⁾. Bu vakaların çoğu Japonya'dan bildirilmiştir ki bu da pul-

Tablo 9. İdiyopatik interstiyel pnömonilerin klinik seyirlerine göre sınıflaması (4).

Klinik Özellikler	Tedavi Hedefi	İzlem
Geri dönüşümlü ve kendini sınırlayan (örnek, birçok RB-İAH olgusu)	Olası nedenleri ortadan kaldırmak	Hastalığın regrese olduğundan emin olmak için kısa dönem izlem (3-6 ay)
Progresyon riski taşıyan geri dönüşümlü hastalık (örnek, selüler NSİP ve bazı fibrotik NSİP, DİP, KOP olguları)	Başlanan tedaviye cevap alındıktan sonra uzun dönem tedavi planlamak	Tedaviye cevabı değerlendirmek için kısa dönem izlem. Kazanımların devam ettiğinden emin olmak için uzun dönem izlem
Rezidüel hastalıkla birlikte stabil (örnek, bazı fibrotik NSİP olguları)	Mevcut durumu korumak	Hastalığın durumunu değerlendirmek için uzun dönem izlem
Stabil dönemlerin gözlenebildiği ilerleyici, geri dönüşümsüz hastalık (örnek, bazı fibrotik NSİP olguları)	Durumu stabil hale getirmek	Hastalığın durumunu değerlendirmek için uzun dönem izlem
Tedaviye rağmen ilerleyici, geri dönüşümsüz hastalık (örnek, İPF, bazı fibrotik NSİP olguları)	Progresyonu yavaşlatmak	Hastalığın durumunu, transplantasyon ihtiyacını değerlendirmek ve etkili palyasyonu sağlamak için uzun dönem izlem

RB-İAH: Respiratuar bronşiyolit ilişkili interstiyel akciğer hastalığı, NSİP: nonspesifik interstiyel pnömoni, DİP: Deskuamatif interstiyel pnömoni, KOP: Kriptojenik organize pnömoni, İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis

moner fibrozis gelişimindeki genetik yatkınlığa işaret etmektedir⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾. Bir seride görüldüğü ortanca yaş 57 olarak bulunmuştur ve cinsiyet farkı saptanmamıştır⁽⁸²⁾. Hastaların yarısı tekrarlayan enfeksiyonlar ile kendini gösterir. Pnömotoraks da sık görülen bir bulgudur. Bazı hastalarda ailesel interstiyel akciğer hastalığı hikayesi olabilir ve nonspesifik otoantikorlar saptanabilir. Bu nedenle PPFE tanısı konulan olguların enfeksiyonlar (aspergillozis gibi), otoimmünite ve aile hikayesi gibi tedaviyi etkileyebilecek faktörler yönünden araştırılması önemlidir⁽⁸²⁾. Tedavisi bilinmemektedir. Bazı vakalarda hızlı progresyon (%60) ve yüksek mortalite (%40) izlenebilir^(89, 90).

YÇBT'de üst loblarda traksiyon bronşektazisi ile birlikte yoğun subplevral konsolidasyon, yapısal distorsiyon ve volüm kaybı izlenmektedir. Ayırıcı tanıda ailevi pulmoner fibrozis, KDH, fibrotik sarkoidoz ve kronik HSP göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların %25'inde alt zonlarda ÜİP eşlik etmektedir⁽⁸²⁾.

NADİR GÖRÜLEN HİSTOLOJİK PATERNLER

Nadir görülen histolojik paternler yeni tanımlanmıştır, ancak İİP sınıflamasına henüz dahil edilmemiştir. Çünkü mevcut İİP'lerin varyantları oldukları ya da KDH veya HSP ile birlikte görüldükleri düşünülmektedir⁽⁴⁾.

Akut Fibrinöz ve Organize Pnömoni

Diffüz alveoler hasar ve organize pnömoni arasındaki spektrumun morfolojik ve klinik bir parçasıdır. Genellikle idiyopatiktir. YÇBT'de bilateral bazal opasiteler ve konsolidasyonlar izlenmektedir⁽⁴⁾. Ancak KDH,

HSP, eozinofilik pnömoni ve ilaç reaksiyonuna bağlı İAH'larında da görülebilir. Bu histolojik paternin ayrı bir klinik durum mu yoksa birçok İAH'da görülebilen nonspesifik bir bulgu mu olduğu tartışmalıdır⁽⁹¹⁻⁹³⁾.

İnterstiyel Pnömoninin Broşiyolesentrik Paternleri

Bu patern hava yollarında yerleşmiş bronşiyolesentrik fibroinflatuar değişiklikleri içermektedir. Çevresel ve mesleki maruziyet hikayesi mevcuttur. Bir vaka serisinde küçük hava yolu hastalığını düşündüren peribronşiyoler metaplazi saptanmıştır. Radyolojik bulguları henüz tanımlanmamış olmakla birlikte YÇBT ya normaldir ya da hava hapsi bulgularını içermektedir^(4, 94).

3. SINIFLANDIRILAMAYAN İNTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Bazı vakalarda disiplinlerarası tartışmadan sonra ortak bir tanıya ulaşılamayabilir. Bu vakalar sınıflandırılmayan İAH grubunun oluşturmaktadır. Son yapılan bir çalışmada bu vakaların oranı %10 olarak bulunmuştur⁽⁹⁵⁾. Sınıflandırılmayan grup olarak belirlenen bazı olguların disiplinlerarası tartışma sonucunda KDH ya da ilaçlarla ilişkili olduğu saptanmaktadır⁽⁴⁾. Hastalığın progresyonu ve mortalitesi DLCO'daki kayıp ve YÇBT 'de fibrozisin yaygınlığına göre belirlenebilir. Tedavi en olası tanıya göre ve progresyon olasılığına göre verilmelidir⁽⁸⁹⁾.

HASTALIK SEYİRİNE GÖRE KLİNİK SINIFLAMA

İnterstiyel akciğer hastalıklarındaki klinik seyir ve buna göre tedavi yaklaşımları Tablo 9'da özetlenmiş-

tir. Bu yaklaşım özellikle sınıflandırılmayan olgularda ve NSİP gibi farklı klinik tablolarla seyreden interstisyel akciğer hastalıklarında kullanılabilir. Ayrıca İAH sınıflamasına ek olarak kullanılabilir ancak validasyonu yapılmış bir sınıflama değildir. Bu yaklaşımın cerrahi akciğer biyopsisini geciktirmesine izin verilmemelidir. Çünkü böyle bir gecikme cerrahi komplikasyon riskinde artışa ve gereksiz tedavilerin verilmesine yol açabilir⁽⁴⁾.

BİOMARKERLAR

Biyomarkerlar ile ilgili İPF üzerine yapılan bazı çalışmalarda ümit verici sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin SP-A, SP-D, KL-6 (Krebs von den lungen-6), CCL18 (Kemokin ligand-18) ve MMP-7 (matriks metalloproteinaz-7) gibi bazı epitelyum ve makrofaj ile ilişkili proteinlerin akciğer fonksiyonlarındaki hızlı kötüleşme ve mortalitede artma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁷⁻¹⁰²⁾.

Ayrırcı tanı açısından yüksek serum SP-A, SP-D ve DNA düzeylerinin İPF olgularında diğer İAH tiplerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. BAL'da tip1 lenfosit hakimiyeti NSİP ile uyumlu bulunurken iken CCR7 (kemokin reseptör 7) ve CCL7 artışı ile birlikte tip2 lenfosit cevabı İPF ile uyumlu bulunmuştur. Genetik polimorfizm ve gen ekspresyonu ile ilgili sonuçlar ise çelişkilidir⁽¹⁰³⁻¹⁰⁷⁾.

KAYNAKLAR

- Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-92.
- King TE, Costabel U, Cordier CF, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
- Travis WD, King TE, Bateman ED, Lych Da et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM. 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.
- Wells AU. Managing diagnostic procedures in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 158-62.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 14: 788-824.
- Kekevan A, Gershwinb ME, Chang C. Diagnosis and classification of idiopathic pulmonary fibrosis. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 508-12.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646.
- Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) - practical implications. *Respir Res* 2013; 14: 2.
- Hodgson U, Pulkkinen V, Dixon M, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 149-54.
- Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 729-37.
- Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? *Eur Respir J* 2007; 30: 835-9.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008; 246: 687-722.
- du Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 141-6.
- Watahani T, Sakai F, Johkoh T, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013; 266: 936-44.
- Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 773-82.
- Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 141-9.
- Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 293-8.
- Corrin B, Dewar A, Rodriguez-Roisin R, Turner-Warwick M. Fine structural changes in cryptogenic fibrosing alveolitis and asbestosis. *J Pathol* 1985; 147: 107-19.
- Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, et al. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology* 2006; 241: 258-66.
- Kim EY, Lee KS, Chung MP, Kwon OJ, Kim TS, Hwang JH. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: serial high-resolution CT findings with functional correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 949-53.
- Johkoh T, Müller NL, Colby TV, et al. Non specific interstitial pneumonia: correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology* 2002; 225: 199-204.

23. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-47.
24. Tsubamoto M, Müller NL, Johkoh T, et al. Pathologic subgroups of nonspecific interstitial pneumonia: differential diagnosis from other idiopathic interstitial pneumonias on high-resolution computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 793-800.
25. Kim MY, Song JW, Do KH, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: changes in high-resolution computed tomography on long-term follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36: 170-4.
26. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221: 600-5.
27. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1997; 111: 534-6.
28. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation Concise Clinical Review 147 from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246: 288-97.
29. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138: 251-6.
30. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1043-7.
31. Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax* 2004; 59: 500-5.
32. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1722-7.
33. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004; 125: 522-6.
34. Mouroux J, Clary-Meinesz C, Padovani B, et al. Efficacy and safety of videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 22-6.
35. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 175-9.
36. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600-5.
37. Sakamoto S, Homma S, Mun M, Fujii T, Kurosaki A, Yoshimura K. Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: a retrospective study. *Intern Med* 2011; 50: 77-85.
38. Maher TM. Profiling idiopathic pulmonary fibrosis: rethinking biomarker discovery. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 148-52.
39. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904-10.
40. King Jr TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949-1961.
41. Song JW, Hong SB, Lim CM, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-63.
42. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
43. Olson AL, Swigris JJ, Raghu G, Brown KK. Seasonal variation: mortality from pulmonary fibrosis is greatest in the winter. *Chest* 2009; 136: 16-22.
44. Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990; 88: 396-404.
45. Hobbs S, Lynch D. The idiopathic interstitial pneumonias: an update and review. *Radiol Clin North Am* 2014; 52: 105-20.
46. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-47.
47. Kinder BW. Nonspecific interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 2012; 33: 111-21.
48. Nishiyama O, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Serial high resolution CT findings in nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 41-6.
49. Fraig M, Shreesha 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.
50. 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.
51. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, et al. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations. *Radiology* 1993; 186: 643-51.
52. 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.
53. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. *Radiographics* 2008; 28: 1383-96.

54. Hidalgo A, Franquet T, Gimenez A, et al. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2006; 16: 2463-70.
55. Vassallo R, Ryu JH. Tobacco smoke-related diffuse lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 643-50.
56. Moon J, du Bois RM, Colby TV, et al. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999; 54: 1009-14.
57. Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178-84.
58. Hakala M, Pääkkö P, Huhti E, Tarkka M, Sutinen S. Open lung biopsy of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1990; 9: 452-60.
59. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Nogue LM. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1026-31.
60. Hansell DM, Nicholson AG. Smoking-related diffuse parenchymal lung disease: HRCT-pathologic correlation. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 377-92.
61. Koyama M, Johkoh T, Honda O, et al. Chronic cystic lung disease: diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 827-35.
62. Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, et al. Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2008; 52: 194-202.
63. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2011; 58: 509-16.
64. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis. 4: smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. *Thorax* 2007; 62: 904-10.
65. Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, et al. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinical pathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880-4.
66. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-9.
67. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol* 2010; 41: 316-25.
68. Lee JS, Lynch DA, Sharma S, Brown KK, Müller NL. Organizing pneumonia: prognostic implication of high-resolution computed tomography features. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 260-5.
69. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implication. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1251-4.
70. King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonia. The North American experience. *Chest* 1992; 102: 8-13.
71. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM et al. Anti-styngthetase syndrome in ANA and antiJo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2009; 103: 1719-24.
72. Mukhopadhyay S, Parambil JG. Acute interstitial pneumonia (AIP): relationship to Hamman-Rich syndrome, diffuse alveolar damage (DAD), and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 476-85.
73. 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.
74. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 15: 412-8.
75. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, et al. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238: 321-9.
76. Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, et al. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 369-78.
77. Parambil JG1, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest* 2007; 132: 50-7.
78. Suh GY, Kang EH, Chung MP, et al. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 129: 753-61.
79. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 364-9.
80. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999; 212: 567-572.
81. Becker CD, Gil J, Padilla ML. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod Pathol* 2008; 21: 784-7.
82. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012; 40: 377-85.
83. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126: 2007-13.
84. Piciocchi S, Tomassetti S, Casoni G, et al. High resolution CT and histological findings in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: features and differential diagnosis. *Respir Res* 2011; 12: 111.
85. Kusagaya H, Nakamura Y, Kono M, et al. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: consideration of a cli-

- nicopathological entity in a series of Japanese patients. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 72.
86. Shiota S, Shimizu K, Suzuki M, et al. Seven cases of marked pulmonary fibrosis in the upper lobe. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37: 87-96.
 87. Kobayashi Y, Sakurai M, Kushiya M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis of the upper lobe: a case report. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1999; 37: 812-6.
 88. Sakamoto A, Kuwano K, Komori M, et al. [A case with usual interstitial pneumonia characterised by subpleural fibrosis predominantly in the bilateral upper lobes]. *Nihon Kyobu Rinsho* 2000; 59: 628-631.
 89. Ryerson CJ, Collard HR. Update on the diagnosis and classification of ILD. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 453-9.
 90. Watanabe K, Nagata N, Kitasato Y, et al. Rapid Decrease in forced vital capacity in patients with idiopathic-pulmonary upper lobe fibrosis. *Respir Investig* 2012; 50: 88-97.
 91. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochuico B, Travis WD. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1064-70.
 92. Hariri LP, Mino-Kenudson M, Shea B, et al. Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis. *Hum Pathol* 2012; 43: 660-8.
 93. Yokogawa N, Alcid DV. Acute fibrinous and organizing pneumonia as a rare presentation of abacavir hypersensitivity reaction. *AIDS* 2007; 21: 2116-7.
 94. Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 948-54.
 95. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 750-7.
 96. Barlo NP, van Moorsel CHM, Ruven HJT, Zanen P, van den Bosch JMM, Grutters JC. Surfactant protein-D predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 155-61.
 97. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky A, Schwarz MI, King TE Jr. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 135: 1557-63.
 98. Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Ohtsuka M. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J Intern Med* 2006; 260: 429-34.
 99. Prasse A, Probst C, Bargagli E, et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 717-23.
 100. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1685-93.
 101. Ishii H, Mukae H, Kadota J, et al. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 52-7.
 102. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 378-81.
 103. Casoni GL, Ulivi P, Mercatali L, et al. Increased levels of free circulating DNA in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biol Markers* 2010; 25: 229-35.
 104. Pignatti P, Brunetti G, Moretto D, et al. Role of the chemokine receptors CXCR3 and CCR4 in human pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 310-17.
 105. Ishii H, Mukae H, Kadota J, et al. Increased levels of interleukin-18 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Respiration* 2005; 72: 39-45.
 106. Choi ES, Pierce EM, Jakubzick C, et al. Focal interstitial CC chemokine receptor 7 (CCR7) expression in idiopathic interstitial pneumonia. *J Clin Pathol* 2006; 59: 28-39.
 107. Choi ES, Jakubzick C, Carpenter KJ, et al. Enhanced monocyte chemoattractant protein-3/CC chemokine ligand-7 in usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 508-15.