

# Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıklarının Sınıflandırılması ve Klinik Bulguları

## The Classification of Diffuse Paranchymal Lung Diseases and Their Clinical Findings

Dr. Gülbahar DARILMAZ YÜCE

Dişkapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

### ÖZET

Diffüz İnterstisyel (veya parankimal) akciğer hastalıkları akciğerlerde bilateral anormal opasitelerle ilişkili öksürük ve/veya nefes darlığına neden olan durumları kapsayan genel bir terimdir, 200'den fazla farklı hastalığın bulunduğu çok büyük bir hastalık grubudur. Bu hastalıkların klinik ve radyolojik tanısı zordur, seyri değişkendir ve ilerleyicidir. Klinik bulgular çok farklılık göstermekle birlikte genellikle çoğu olguda ilerleyici dispne, nonproduktif öksürük ve konstitüsyonel semptomlar gözlenmektedir. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları şimdiye kadar pek çok kez sınıflandırılmıştır. En son olarak ATS/ERS 2013 revizyonu, 2002 ATS/ERS raporunu güncellemek ve yeni bir idiyopatik interstisyel fibrozis sınıflandırması geliştirmek amacıyla yapılmıştır. Bu kılavuz, tek başına bir belge olarak tasarlanmamıştır ve orijinal 2002 sınıflamasına ek olarak kullanılmalıdır. Yeni sınıflandırmaya göre İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) majör, nadir ve sınıflandırılmayan olarak gruplandırılmışlardır. Yeni sınıflandırmada majör İİP'ler olan İPF, NSİP, RB-İAH, DİP, COP ve AİP aynen korunmuştur. Kriptojenik fibrozan alveolit terimi kaldırılmıştır. Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmektedir. Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP) "Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler" grubuna dahil edilmiştir. Aynı gruba yeni tanımlanan İdiyopatik plöroparankimal fibroelastosis de (PPFE) ilave edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diffüz interstisyel akciğer hastalıkları, sınıflama, klinik bulgular

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Gülbahar DARILMAZ YÜCE

Dişkapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

e-posta: yucegulbahar@yahoo.com.tr

DOI: 10.5152/gghs.2014.018

**SUMMARY**

*Diffuse interstitial (or paranchymal) lung diseases is a general term that involves coughs related to bilateral abnormal opasites in lungs and/or cause respiratory insufficiency and it is a wide disease group that consists more than 200 different diseases. The clinical and radiologic diagnosis of these diseases are hard since their progress is changing and advancing. Although their clinical findings do not show many changes, in most of the facts advancing dyspnea, nonproductive cough and constitutional symptoms are frequently observed. Since today diffuse paranchymal lung diseases have been classified many times. Lastly it was done to update ATS/ERS 2013 revision, 2002 ATS/ERS report and to improve a new classification of idiopathic interstitial fibrosis. This guidebook was not designed as a single document and it should be used in addition to original 2002 classification. According to new classification idiopathic interstitial pneumonia (İİP) were grouped as major, rare and unclassified. In new classification major İİPs such as İPF, NSİP, RB-İAH, DİP, COP and AİP were protected as the same. The term of criptogenic fibrosis alveolitis was removed. Nonspecific interstitial pneumonia (NSİP) is accepted as a different clinical entity. Lenfoid interstitial pneumonia (LİP) is involved into "Rare idiopathic interstitial pneumoniaa" group. Also idiopathic pleuroparanchymal fibroelastosis (PPFE) is added to this group.*

**Key Words:** Diffuse interstitial lung diseases, classification, clinical signs

**GİRİŞ**

"Diffüz interstisyel akciğer hastalıkları" (DİAH) bilateral anormal opasitelerle ilişkili öksürük ve/veya nefes darlığına neden olan hastalıkları kapsayan genel bir terimdir<sup>(1)</sup>. Bu hastalık grubuna "Diffüz parankimal akciğer hastalıkları" da denilmektedir. Esas olarak tutulan alan alveoller ile pulmoner kapiller alan arasında kalan parankim olduğu için bu terim kullanılmaktadır. Diffüz interstisyel (veya parankimal) akciğer hastalıkları 200'den fazla farklı hastalığın bulunduğu çok büyük bir hastalık grubudur<sup>(2)</sup>. Hastalığın progresyonu akciğerde bozulmuş gaz alış-verişi ve skarlaşmayla sonuçlanır<sup>(1)</sup>.

**DİFFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARININ SINIFLANDIRILMASI**

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları şimdiye kadar pek çok kez sınıflandırılmıştır. Genellikle bu sınıflandırmalarda klinik, etyolojik ve histopatolojik özellikler incelenerek sınıflandırmalar yapılmaya çalışılmıştır. Günümüzde klinik davranış, histopatolojik patern ve radyolojik görünüme göre alternatif sınıflandırmalar da yapılmaktadır.

İlk olarak Averill Liebow idiyopatik interstisyel pnömonileri (İİP) klinik ve histolojik olarak ayrı gruplara ayırmada morfolojik özelliklerin kullanışı olduğu fikrine öncülük etmiştir. Beş paternden oluşan İİP'ler için Usual interstisyel pnömoni (UİP), Bronşiolit obliterans interstisyel pnömoni ve diffüz alveoler hasar, Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve Dev hücreli interstisyel pnömoni (GİP) şeklinde beş grup önermişlerdir (Tablo 1)<sup>(2)</sup>.

Dev hücreli interstisyel pnömoni (GİP) ve Bronşiolit obliterans interstisyel pnömoni ve alveoler hasar

sonraki sınıflama şemalarında kaybolurken Usual interstisyel pnömoni ve Deskuamatif interstisyel pnömoni önemli histolojik gruplar olarak günümüzdeki sınıflandırmalarda da devam etmektedir.

Katzenstein ve Myers İİP'lerin sınıflandırılması için histopatolojik kriterler ve önemli ayırt ettirici özellikler kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu ayırt ettirici özellikler; inflamasyon ve fibrozisin geçici heterojenliği, inflamasyonun derecesi, fibroblastik proliferasyonun yaygınlığı, intraalveoler makrofaj birikiminin yaygınlığı ve bal peteği veya hyalin membran varlığıdır. Buna göre İdiyopatik interstisyel pnömonileri Usual interstisyel pnömoni (UİP), Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), Respiratuvar bronşiolit interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD), Akut interstisyel pnömoni (AİP), Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) olarak gruplandırmışlardır (Tablo 2). Müller ve Colby de benzer bir gruplandırma önermişlerdir (Tablo 3)<sup>(3)</sup>.

Tüm diffüz parankimal akciğer hastalıklarını kapsayan sistematik sınıflandırmalar da yapılmıştır. Crystal ve arkadaşları<sup>(4)</sup> tarafınca yapılan sınıflandırma diffüz parankimal akciğer hastalıklarını etyolojisi bilinen ve etyolojisi bilinmeyen olarak iki başlık altında gruplandırmıştır. Bu sınıflandırma klinik olarak faydalı, pratik kolay ve kullanışlıdır. Etyolojisi bilinmeyen İAH, tüm İAH larının %65'idir. Bu hastalıklar sıklıkla akciğerle sınırlıdır, idiyopatik pulmoner fibrozis ve sistemik hastalıkların akciğer tutulumu olan sarkoidozis ve konnektif doku hastalıkları bu gruptadır (Tablo 4).

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları sınıflandırması zaman içinde geliştirilerek American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2002 uzlaşısı sınıflandırması oluşturulmuştur. İnterstisyel akciğer hastalığı terimi yerine hasar alanının primer olarak parankim olduğunu vurgulamak ve ağırlıklı olarak solunum yolları ve kan damarlarını etkileyen

pulmoner durumlardan Diffüz parankimal akciğer hastalıklarını (DPAH) ayırt etmek için "Diffüz parankimal akciğer hastalığı" (DPAH) terimi getirilmiştir<sup>(3)</sup>.

**Tablo 1. Liebow 1975<sup>(2)</sup>.**

Usual interstisyel pnömoni (UİP)
Bronşiolit obliterans interstisyel pnömoni ve diffüz alveoler hasar
Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)
Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)
Dev hücreli interstisyel pnömoni (GİP)

**Tablo 2. Katzenstein ve Myers (1997)<sup>(3)</sup>.**

Usual interstisyel pnömoni (UİP)
Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)
Respiratuvar bronşiolit interstisyel akciğer hastalığı (RB-İLD)
Akut interstisyel pnömoni (AİP)
Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)

**Tablo 3. Müller ve Colby 1997<sup>(3)</sup>.**

Usual interstisyel pnömoni
Deskuamatif interstisyel pnömoni
Bronşiolitis obliterans organize pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
Nonspesifik interstisyel pnömoni

**Tablo 4. Crystal ve ark. 1981<sup>(4)</sup>.**

Etyolojisi bilinen İAH	Etyolojisi bilinmeyen İAH
• İnhalasyon ajanları, inorganik toz, gazlara bağlı interstisyel akciğer hastalıkları	• İdiyopatik interstisyel pnömoniler: (İP, NSİP, DİP/RB-İLD, KOP, AİP)
• Organik materyallere bağlı interstisyel akciğer hastalıkları	• Sarkoidozis
• Hipersensitivite Pnömonisi	• Kollajen vasküler hastalıklara bağlı İAH
• İlaçlara bağlı İAH (antimikrobiyal ve kemoterapötik ilaçlar)	• Anjitis ve granüloatozis
• İnfeksiyonlara bağlı İAH (bakteriyel, fungal, viral, protozoal)	• Eozinofilik pnömoniler
• Radyasyona bağlı İAH	• Histiositozis X
• Neoplazi	• Langerhans hücreli granüloatozis
• Lenfanjitis karsinomatoza	• Hereditör ve familial bozukluklar (Tüberoskleroz)
• Sistemik toksik ajanlar (örneğin; paraquat)	• Depo hastalıkları
• Transplantasyon rejeksiyonu	• Amiloidozis, Alveoler proteinozis
• Diğer organ hastalıkları: Hepatit, Siroz, Sol kalp yetmezliği, Kronik üremi, İnflamatuvar barsak hastalıkları	

American Thoracic Society / European Respiratory Society uzlaşısı raporu DPAH tanısı için radyolog, klinisyen ve patolojik fikir birliğine dayalı multidisipliner bir yaklaşım önermektedir<sup>(5)</sup>. Kılavuza göre bu hastalıklar 4 kategoride sınıflandırılmıştır (Tablo 5)<sup>(3, 6)</sup>.

- Bilinen bir nedenle ilişkili DPAH (örneğin, ilaçlar, bağ dokusu hastalıkları ve mesleki/çevresel etkenler)
- Granüloatoz DPAH (örneğin Sarkoidoz)
- İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP)
- Diğer sık ve nadir durumlar (örneğin, Lenfanjiyoleimiyomatozis, Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis, Pulmoner alveoler proteinozis ve Eozinofilik pnömoni)

American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2002 uzlaşısı raporunda İdiyopatik interstisyel pnömonilerin histopatolojik sınıflandırması da güncelleştirilerek:

- İdiyopatik pulmoner fibrozis (UİP)
- Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)
- Respiratuvar bronşiolit interstisyel akciğer hastalığı (RB-İLD)
- Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP)
- Kriptojenik organize pnömoni (KOP)
- Akut interstisyel pnömoni (AİP)
- Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) olmak üzere yedi klinikopatolojik grup tanımlanmıştır (Tablo 6).

Histopatolojik olarak tanımlanan İİP ler arasında net bir ayırım yapılmıştır. İPF'de tipik ÜİP histolojik paterni, fibroblastik odak bulunması (akut fibroblast ve kollajen depolanmasının olduğu alanlar), bal peteği görünümü tipiktir. NSİP'de hafif ve orta dereceli kronik interstisyel inflamasyon, tip 2 pnömosit hiperplazisi, Hemotaksilen eozin boyası ile akciğer yapısının kaybolmuş görülmesi, granülom olmaması önemlidir. KOP'da Organize pnömoni tablosu, distal havayollarında intraluminal organize fibrozis varlığı tipiktir. RB-İAH'da uniform tutulmuş akciğer parankiminde respiratuvar bronşiyoller, alveol kanalları içinde kahverengi makrofajların birikimi ve bronşiyoloseptik dağılım karakteristiktir. DİP'de alveollerde kahverengili makrofajların diffüz ve uniform birikimi, alveoler septaların hafif ve orta derecede fibrotik kalınlaşması, hafif interstisyel kronik inflamasyon (lenfoid agregatlar) bulunurken fibroblastik odak yoktur. DİP bronşiyoloseptik tutulum olmaması ile RB-İAH'dan ayrılır. LİP de ilgili alanlarda interstisyel infiltrasyon, alveoler septal dağılım bulunurken, infiltratları çoğunlukla T lenfositleri, plazma hücreleri ve makrofajlar oluşturur, lenfoid hiperplazi (MALT hiperplazi), germinal merkez içeren lenfoid folliküller mevcuttur. AİP'de hyalin membranlar anahar bulgudur diğer İİP'den ayrımı sağlar<sup>(2, 3, 7)</sup>.

Radyolojik olarak İPF'de periferik, subpleval, bazal bölgelerde retiküler, bal peteği, traksiyon bronşiektazisi, yapısal bozulmalar; NSİP'de periferik, subpleval, bazal simetrik buzlu cam dansitesi, irregüler çizgiler, konsolidasyonlar; KOP'de subpleval/peribronşiyal yamalı konsolidasyonlar ve/veya nodüller; AİP'de diffüz konsolidasyon ve buzlu cam dansitesi; RB-İAH'da diffüz bronşiyal duvar kalınlaşması, sentrilobüler nodüller, yamalı buzlu cam opasiteleri; LİP'de diffüz sentrilobüler nodüller, buzlu cam görünümü, bronko-vasküler kalınlaşma, ince duvarlı kistler gözlenirken; DİP'de alt zon tutulumu çoğu periferik ağırlıklı buzlu cam görünümü ve retiküler çizgilenmeler izlenir<sup>(3)</sup>.

DİP, NSİP, RB-İAH'da daha iyi sağkalım beklentisi varken ÜİP'nin 5 yıllık sağ kalımının %20 olduğu belirtilmiştir<sup>(2)</sup>. AİP hızlı kötüleşme ve mekanik ventilatör ihtiyacı ile diğer İİP'den ayrılır<sup>(3)</sup>.

2011'den önce tanı majör ve minör kriterlere dayalı idi, ancak bu kriterler kanıt dayalı değildi, tanı kriterleri American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Latin American Thoracic Association oybirliği ile modifiye edilmiştir<sup>(8)</sup>.

2013 yılında ATS/ERS revizyonu 2002 raporunu güncelleştirmek ve yeni bir İdiyopatik interstisyel fibrozis sınıflandırması geliştirmek amacıyla oluşturulmuştur, 2004 ve 2011 yılları arasında İİP hakkındaki tüm klinik yayınların %75'inin kullanıldığı ek bir rapor niteliğindedir. Son 10 yıldaki yeni bilgiler ışığında hazırlanmıştır. Bu kılavuz, tek başına bir belge olarak

**Tablo 5. American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS) Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları 2002 Uzlaş Sınıflandırması<sup>(6)</sup>.**

Bilinen bir nedenle ilişkili DPAH (örneğin; ilaçlar, bağ dokusu hastalıkları ve mesleki / çevresel etkenler)
Granülomatöz DPAH (örneğin; Sarkoidoz)
İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP)
Diğersık ve nadir durumlar (örneğin; lenfanjiyoleimiyomatozis, Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, Pulmoner alveoler proteinozis ve Eozinofilik pnömoni)

**Tablo 6. American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS) İdiyopatik İnterstisyel Akciğer Hastalıkları 2002 Uzlaş Sınıflandırması<sup>(6)</sup>.**

İdiyopatik pulmoner fibrozis (ÜİP)
Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)
Respiratuvar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı (RB-İİD)
Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP)
Kriptojenik organize pnömoni (KOP)
Akut interstisyel pnömoni (AİP)
Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)

tasarlanmamıştır ve orijinal 2002 İİP sınıflamasına ek olarak kullanılmalıdır. Bu revizyonda özel önem verilen birkaç önemli konu olmuştur<sup>(9)</sup>:

1. İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) artık belirli bir klinik patolojik antite olarak kabul edilmektedir. End-stage fibrozise ilerleme gösteren hastaların incelendiği birkaç çalışmanın öne sürdüğü gibi klinik seyrin son derece heterojen olduğu belirgin hale gelmiştir.

2. Kombine amfizem ve interstisyel fibrozis hastalarının da dahil olduğu sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı üzerine yeni bilgiler toplanmıştır. Klinik uygulamada, Respiratuvar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı klinik, görüntüleme özellikleri (buzlu cam opasiteler ve sentrilobüler nodüller) ve bronko-alveoler lavajda sigara içenlerin makrofajları (smoker's macrophages) bulunması ve lenfositöz yokluğu ile sigara içenlerde cerrahi akciğer biyopsisi olmadan teşhis edilebilmektedir.

3. İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) doğal progresyonu; uzun süre stabil kalan, daha hızlı ilerleyiş gösteren, ve hala akut alevlenmeye yenik düşen bazı hastalarda heterojen olarak kabul edilir.



4. Akut alevlenme iyi tanımlanmıştır ve kronik fibrozisle seyreden İİP'lerde (İPF ve NSİP) meydana geldiği kabul edilmektedir.

5. İİP'li bazı hastaları akciğer hasarının karışık paterinden dolayı sınıflandırmak zordur.

6. İİP'li hastaları sınıflandırmak ve tedavi etmek için klinik bir algoritma geliştirmenin ihtiyaç olduğu kabul edilmektedir. Bu özellikle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi tanısal olmadığı ve biyopsi yeterli olmadığında uygulanabilir.

7. Plöroparankimal fibroelastozis genellikle idiyopatik, spesifik nadir bir antite olarak kabul edilmektedir. Diğer daha az iyi tanımlanmış histolojik paternler bronşiyolosentrik inflamasyon ve fibrozisdir.

8. Moleküler belirteçler tanı yaklaşımlarını geliştirmek için umut vaat etmektedir. Bu belirteçler prognoz ve farklı tedavilere yanıtı öngörmede yararlı olabilir. Genetik ve moleküler çalışmaların birleşmesi İİP tanı ve sınıflandırılması yaklaşımında devrim yapabilir.

İİP sınıflandırmasının revizyonunda, ana öğeler korunmuştur. Ancak, bazı önemli değişiklikler yapılmıştır (Tablo 7)<sup>(9, 10)</sup>:

- Klinik terim olarak idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) korunarak Kriptojenik fibrozis alveolit terimi kaldırılmıştır.
- İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) artık "geçici" teriminin kaldırılması ile ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmektedir.
- Lenfoid interstisyel pnömoni (LİP) sık sık başka hastalıkların varlığında ve nadiren idiyopatik formda gözlenmektedir. Önceden LİP olduğu düşünülen pek çok durumun şimdilerde sellüler NSİP olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle gün-

cellenmiş sınıflamada LİP "Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler" grubuna dahil edilmiştir. Aynı gruba İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis de (PPFE) ilave edilmiştir. Bu durum plevra ve subplevral akciğer parankiminin fibrozisi ile karakterizedir.

- Majör İİP'lerin nadir İİP'ler ve sınıflandırılmayan olgulardan ayrımı yapılmıştır.
- Akut fibrinoz ve organize pnömoni (AFOP) ve bronşiyolosentrik dağılımla birlikte olan interstisyel pnömoninin nadir histolojik paternleri tanımlanmıştır.
- Majör İİP'ler

1. Kronik fibrozis olanlar (İPF ve NSİP ),

2. Sigara ile ilişkili olanlar; Respiratuvar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) ve Deskumatif interstisyel pnömoni (DİP)

3. Akut/subakut İİP'ler; Kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve akut interstisyel pnömoni (AİP)

şeklinde gruplara ayrılmıştır.

- Klinik hastalık davranış sınıflaması önerilmiştir.
- İİP'lerin moleküler ve genetik özellikleri gözden geçirilmiştir.
- Multidisipliner yaklaşım İİP tanısında "altın standart" olarak önerilmiştir.

İİP sınıflandırmasında başka bir tamamlayıcı yaklaşım da hastalık davranışına göre sınıflandırmadır. Önemli avantajı; klinisyenler için kolay olması ve hastalık heterojenitesini kabul etmesidir. Ana sınırlayıcısı ise; hastaların prognoz ve yönetiminde önemli olabilen etyoloji ile ilgili potansiyel olarak önemli ayrıntıları görmezden gelmesidir.

**Tablo 7. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler Güncellenmiş 2013 ATS/ERS Sınıflandırması<sup>(9)</sup>.**

Majör idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik pulmoner fibrozis
İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni
Respiratuvar bronşiyolit-interstisyel akciğer hastalığı
Deskumatif interstisyel pnömoni
Kriptojenik organize pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler
İdiyopatik lenfoid interstisyel pnömoni
İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis
Sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler

#### Hastalık Davranış Paternlerine Göre Sınıflandırma (10):

- Reverzibl ve kendini sınırlayıcı (örneğin, RB-İAH)
- Progresyon riskinin reverzibl olması (örneğin, sellüler NSİP ve bazı fibrotik NSİP, DİP ve KOP)
- Stabil ve rezidüel hastalık (örneğin, bazı fibrotik NSİP)
- Progresif, irreverzibl hastalık (örneğin bazı fibrotik NSİP)
- Progresif ve tedaviye rağmen irreverzibl hastalık (örneğin, İPF ve bazı fibrotik NSİP)

Tanısal aşamada kolaylık sağlayabilecek bronkoalveolar lavaj sıvısı özellikleri, radyolojik patern ve histopatolojik özelliklere göre yapılan sınıflandırmalar da pratikte uygulanabilir ve kolaydır.

## Majör interstisyel akciğer hastalıklarının bronkoalveolar lavaj sıvısı özelliklerine göre sınıflandırılması (2):

### Nötrofilik patern:

İPF, Kollajen/vasküler hastalık, Asbest, AİP

### Lenfositik patern:

Sarkoidoz, Hipersensitivite pnömonisi, Silikoz

### Eozinofilik patern:

(Kronik) eozinofilik pnömoni, Churg Strauss sendromu, Hipereozinofilik sendrom

### Karışık hücreli:

BOOP/OP, Kollajen/vasküler hastalık, DİP

### Anormal makrofaj morfolojisi:

Hipersensitivite pnömonisi, Alveoler proteinozis, RB-İLD, Alveoler hemoraji

İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastanın tanı sürecinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi-belirgin olarak faydalıdır. Tomografide 4 ayrı patern gözlemlenebilir. Radyolojik paterne göre sınıflandırma yapılması ayırıcı tanıda önemlidir.

## Diffüz akciğer hastalıklarının radyolojik paterne göre sınıflandırılması (11):

### 1) Artmış attenüasyon (Buzlu cam dansitesi veya konsolidasyon)

Ödem, enfeksiyon, aspirasyon, hipersensitivite pnömonisi, ilaç reaksiyonları (toksik ya da hipersensitivite), duman ya da toksin hasarı, romatizmal hastalıklarla ilişkili durumlar, idiyopatik interstisyel pnömoniler (Nonspesifik interstisyel pnömoniler, Lenfoid interstisyel pnömoniler, Deskuamatif interstisyel pnömoniler), respiratuvar bronşiyolit ilişkili akciğer hastalığı, lenfanjitik tümörler, Wegener granülomatosisi (hemorajik varyant), Alveoler proteinozis, Amiloidozis.

### 2) Parankimal bozulma (fibrozis) ile birlikte retikülasyon

Pnömokonyozlar, kronik granülomatöz enfeksiyonlar, usual interstisyel pnömoni, romatizmal hastalıklarla

ilişkili durumlar, kronik ilaç reaksiyonları, sarkoidozis, lenfoid interstisyel pnömoni, fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni, kronik aspirasyon, kronik radyasyon hasarı, ilerlemiş Langerhans hücreli histiyositozis, Hermasky-Pudlak Sendromu, Erdheim-Chester hastalığı (non-Langerhans hücre histiyositozisi).

### 3) Nodüller (büyük veya küçük/tek veya multipl)

Karsinom ve sarkomlar, lenfoproliferatif hastalıklar, miliyer granülomatöz enfeksiyonlar, aspirasyon bronşiyoliti, hipersensitivite pnömonisi, pulmoner langerhans hücreli histiyositozis, sarkoidozis, Wegener granülomatosisi, nekrotize sarkoidozis, silikozis ve silikat hastalığı.

### 4) Mozaik patern veya kistler

Konstriktif bronşiyolitle birlikte küçük hava yolu hastalığı, vaskülopatik hastalıklar, lenfanjiyoleimiyomatosis, langerhans hücreli histiyositozis.

## Diffüz akciğer hastalıklarının histopatolojik özelliklere göre sınıflandırılması (11):

### 1. Akut akciğer hasarı

Diffüz alveoler hasar (herhangi bir neden)

İnfeksiyonlar

İlaç reaksiyonları

Romatizmal hastalıklarla ilişkili durumlar

Toksinler ve gazlarla ilişkili durumlar

Akut eozinofilik pnömoni

Alveoler hemoraji sendromları

Transplant rejeksiyonu

İdiyopatik formlar (Akut interstisyel pnömoni, akut fibrinöz ve organize pnömoni)

### 2. Fibrozis

Pnömokonyozlar

Usual interstisyel pnömoni

Kronik hipersensitivite pnömonisi

Romatizmal hastalıklarla ilişkili durumlar

Kronik ilaç reaksiyonları

İleri evre Sarkoidoz

Fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni

Kronik aspirasyon  
 Kronik radyasyon hasarı  
 İlerlemiş Langerhans hücreli histiyositozis  
 Hermasky-Pudlak Sendromu  
 Erdheim-Chester hastalığı (non-Langerhans hücre histiyositozisi)  
 İdiyopatik hava yolu merkezli fibrozis

### 3. Sellüler infiltratlar

Hipersensitivite pnömonisi (subakut)  
 İlaç reaksiyonları  
 Romatizmal hastalıklarla ilişkili durumlar  
 Lenfoproliferatif hastalıklar  
 Nonspesifik interstisyel pnömoniler  
 Belirli enfeksiyonlar (Riketsiya, HIV, Mikoplazma)  
 Lenfoid interstisyel pnömoni

### 4. Alveoler dolum

Pulmoner ödem  
 Akut bronkopnömoni  
 Akut eozinofilik pnömoni  
 Belirgin histiyositler ile sıradışı enfeksiyonlar (örneğin, Rhodococcus equi)  
 Alveoler hemoraji  
 Deskuamatif interstisyel pnömoni  
 Respiratuvar bronşiyolit ilişkili akciğer hastalığı  
 Organize pnömoni (herhangi bir neden)  
 Organize pnömoni (kriptojenik)  
 Alveoler proteinozis  
 Akut fibrinöz ve organize pnömoni (kriptojenik)  
 Dendriform kalsifikasyon  
 Alveoler mikrolityazis

### 5. Nodüller (küçük veya büyük, tek veya multipl)

Neoplazmlar (primer ya da metastatik)  
 Granülomatöz enfeksiyonlar  
 Pnömokonyozlar (özellikle Silika ilişkili)  
 Aspirasyon  
 Nodüler ilaç reaksiyonları (Amiodaron)

Sarkoidozis/Berilyozis  
 Langerhans hücreli histiyositozis  
 Wegener granülomatozisi  
 Persistan organize pnömoni  
 Pulmoner hyalinize granüloma  
 Plazma hücreli granüloma  
 Akciğer infarktı  
 Rosai-Dorfman hastalığı

### 6. Minimal değişiklikler

Pulmoner ödem  
 Çok ince interstisyel infiltrasyon  
 Pulmoner emboli (yağ embolisini de içerir)  
 Konstrüktif bronşiyolit  
 Vaskülopatik hastalıklar  
 Kistik hastalıklar  
 Lenfanjiyoleimyomatozis  
 Langerhans hücreli histiyositozis

#### Örnek hatası

İdiyopatik interstisyel pnömoniler sıklıklarına göre; İdiyopatik pulmoner fibrozis (%47-64), Nonspesifik interstisyel pnömoni (%14-36), Respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, Respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı / deskuamatif interstisyel pnömoni (%10-17), Kriptojenik organize pnömoni (%4-12), Akut interstisyel pnömoni (%2) ve Lenfositik interstisyel pnömoni (%2) olarak sıralanabilir<sup>(12)</sup>.

### KLINİK BULGULAR

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları; yüksek hastalık prevalansı, hastalıkların kronik doğası, küratif tedavisinin olmaması, morbidite ve erken mortalite gibi nedenlerden dolayı önemli sağlık yüküne neden olmaktadır<sup>(13)</sup>. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları akciğerlerin gaz değişim özelliklerini ve elastikiyetini olumsuz yönde etkileyen akciğer dokusu içinde yaygın patolojik değişikliklerle karakterize bir hastalık grubudur. Bu hastalıkların klinik ve radyolojik tanısı zordur, klinik seyri değişkendir ve hastalık ilerleyicidir<sup>(5)</sup>.

Hastalığın başlangıç yaşı önemlidir. İdiyopatik interstisyel pnömoniler genellikle ileri yaşlarda görülmektedir. İdiyopatik pulmoner fibrozisde hastalık yaşı genellikle 50 yaş ve üzerindedir. Nonspesifik interstisyel pnömoni İPF'ye göre daha erken yaşlarda

hatta çocuklarda bile gözlenebilir. Kriptojenik organize pnömoni ve Akut interstisyel pnömoni her yaşta sıklıkla 50 yaş civarında gözlenmekteyken, Desquamatif interstisyel pnömoni, Respiratuvar bronşiyolit interstisyel akciğer hastalığı ve Lenfositik interstisyel pnömoni 30-50 yaşlar arasında daha sık gözlenmektedir<sup>(3)</sup>. Diğer interstisyel akciğer hastalıkları Sarkoidozis, Langerhans hücreli histiyositozis, Lenfanjiyoleimiyomatozis, Pulmoner alveolar proteinozis İİP'lere göre daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır<sup>(14-16)</sup>.

Bazı interstisyel akciğer hastalıkları (İPF, DİP, RB-İAH, Pnömokonyozlar) erkeklerde daha sık gözlenirken, bazıları kadınlarda (LİP, LAM) daha sık gözlenmektedir. Bazı interstisyel akciğer hastalıklarında ise cinsiyet farkı yoktur (NSİP, KOP, AİP, Sarkoidozis)<sup>(3,14,17)</sup>.

Sigara öyküsü interstisyel akciğer hastalıklarının patogenezinde ve hastalık progresyonunda önemlidir. Sigara öyküsü özellikle RB-İAH, DİP, İPF, Langerhans hücreli histiyositozis, ve Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (CPFE) sendromunda önemlidir<sup>(3,15,18)</sup>. Meslek ve çevresel maruziyetlerin sorgulanması meslek hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalıkları ve Hipersensitivite pnömonisi açısından özellikle önemlidir.

Aile hikayesi bazı diffüz parankimal akciğer hastalıklarını düşündürülebilir. Bugüne kadar 100 ailede kalıtsal Usual interstisyel pnömoni saptanmıştır<sup>(19)</sup>. Hermansky-Pudlak Sendromu pulmoner hastalık, okülökutanöz albinizm ve kanama diyatezi triadı ile karakterize, nadir görülen genetik diffüz parankimal akciğer hastalığıdır<sup>(1)</sup>.

Diffüz parankimal akciğer hastalıklarında başlıca semptomlar nefes darlığı ve öksürüktür. Bu semptomların süresi her bir hastalıkta farklılık gösterebilir. Semptomların süresine göre hastalıklar akut, subakut veya kronik olarak gruplandırılabilir.

## Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıklarının Klinik Paternleri (11)

### Akut: (saatler-günler)

İnfeksiyonlar, Diffüz alveolar hasar, Akut eozinofilik pnömoni, İlaçlarla ilişkili akut hasarlar, Duman ya da toksinlerle ilişkili akut hasarlar, Romatizmal hastalıklarla ilişkili akut hasarlar, Vaskülitler, Diffüz alveolar hemorajiler, Kronik hastalığın akut alevlenmeleri, Akut interstisyel pnömoni (idiyopatik).

### Subakut: (haftalar- birkaç ay)

Hipersensitivite pnömonisi, Sigara ilişkili hastalıklar, Sarkoidozis/Berilyozis, Romatizmal hastalıklarla ilişkili durumlar, İlaçlarla ilişkili durumlar, Belirli in-

feksiyonlar, Alveolar proteinozis, Kronik eozinofilik pnömoni, Kriptojenik organize pnömoni, Nonspesifik interstisyel pnömoni, Lenfoid interstisyel pnömoni.

### Kronik: (birkaç ay-yıllar)

Romatizmal hastalıkla ilişkili durumlar, ilaçlarla ilişkili durumlar, Pnömokonyozlar, Sigara ilişkili hastalıklar, Sarkoidozis/Berilyozis, Alveolar proteinozis, Küçük havayolu hastalığı, Amiloidozis, Usual interstisyel pnömoni, Nonspesifik interstisyel pnömoni.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında başvuru semptomu olarak hemoptizi de görülebilir. Good-Pasture sendromu, Sistemik lupus eritematozis, Antifosfolipid sendromu, Wegener's hastalığı ve Multipl myeloma gibi hastalıklardan oluşan diffüz alveolar hemorajide, Nekrotizan granülom ya da kavite olduğunda Sarkoidozda, pnömokonyozların pulmoner komplikasyonu olarak, Behçet hastalığında, Lenfanjiyoleimiyomatozide, Langerhans hücreli histiyositozide hemoptizi olabilir<sup>(20-25)</sup>. Diffüz alveolar hemorajide masif ya da sık hemoptiziye bağlı olarak anemi de gözlenebilmektedir<sup>(20)</sup>.

Lenfanjiyoleimiyomatozis premenapozal kadınlarda atipik düz kas hücrelerinin progresif proliferasyonu ile karakterizedir. Dispne, öksürük, tekrarlayan spontan pnömotoraks, hemoptizi görülebilir<sup>(21)</sup>. Langerhans hücreli histiyositozis de Lenfanjiyoleimiyomatozis gibi benzer klinik ve radyolojik özelliklere sahip bir durumdur. Progresif dispne, hemoptizi, spontan pnömotoraks ve solunum semptomları gözlenir<sup>(25)</sup>. En sık olarak gözlenen solunum semptomları dispne ve nonproduktif öksürüktür. Ateş, terleme ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar olguların %15-20'sinde gözlenmektedir. Göğüs ağrısı genellikle pnömotoraks veya kaburga tutulumu anlamına gelir. Pnömotoraks hastaların yaklaşık % 15'inde görülür. Hemoptizi akut bronşit, bronkojenik karsinom veya aspergilloma gibi alternatif bir tanıyı düşündürür. Poliüri ve polidipsi Diabetes insipidusu, ağrı iskelet tutulumunu, cilt döküntüleri cilt tutulumunu düşündürür<sup>(15)</sup>.

İnterstisyel akciğer hastalığı herhangi bir konnektif doku hastalığına eşlik edebilir. Bu hastalıklar sistemik organ tutulumu ve otoimmün belirtilerle karakterizedir. Sistemik bulgular kadınlarda ve 50 yaş civarında daha sık gözlenmektedir<sup>(26)</sup>.

- Eritema nodosum; Sarkoidozis, Behçet hastalığı, Konnektif doku hastalıkları, Histoplazmozis, Koksidyoidomikozis
- Makülopapüler raş; ilacın indüklediği interstisyel akciğer hastalıkları, Amiloidozis, Lipoidozis, Gaucher's hastalığı gibi depo hastalıkları, Konnektif doku hastalıkları



- Heliotrop raş; Dermatomiyoit, Telenjektaziler, Skleroderma
- Albinizm; Hermansky-Pudlak Sendromu
- Kalsinozis; Dermatomiyoit, Skleroderma
- Üveit; Sarkoidozis, Behçet hastalığı, Ankilozan Spondilit
- Sklerit; Sistemik vaskülit, Sistemik lupus eritematozis, Skleroderma ve Sarkoidozis
- Keratokonjonktivitis sikka; LİP
- Tükürük bezi tutulumu; LİP, Sarkoidoz
- Perikardit; Radyasyon pnömonisi, konnektif doku hastalıkları
- Myozit ve kas güçsüzlükleri; Konnektif doku hastalıkları, ilaca bağlı ( L-triptofan) interstisyel akciğer hastalıkları
- Sistemik arteriyel hipertansiyon; Konnektif doku hastalıkları, Nörofibromatozis, Diffüz alveolar hemoraji sendromlarını düşündürür<sup>(27)</sup>.

Sistemik sklerozlu hastalarda özefageal dilatasyon, Dermatomiyoit ve Polimiyozitte pnömomediastinum olabilir<sup>(28)</sup>. Konnektif doku hastalıklarında dispne primer olarak akciğer parankiminin tutulumuna bağlı olarak gelişebileceği gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da meydana gelebilir. Sistemik lupus eritematozusu bir hastada renal yetmezlikle ilişkili dispne, sistemik sklerozlu bir hastada kalp yetmezliği ile ilişkili dispne olabilmektedir<sup>(26)</sup>.

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu da idiyopatik forma göre kollajen doku hastalığı olan hastalarda daha az sıklıkta olmakla birlikte görülebilmektedir<sup>(29)</sup>. Kollajen doku hastalıkları arasında da özellikle Romatoid artrit ve Sistemik sklerozda kombine pulmoner fibrozis amfizem sendromu daha sık görülebilmektedir<sup>(30)</sup>.

Parmaklarda çomaklaşma İdiyopatik pulmoner fibrozis ve Astbestozisde sık olmak üzere, Sarkoidozis, Hipersensitivite pnömonisi, Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozide gözlenebilmektedir<sup>(31)</sup>.

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık gözlenen formu İPF açıklanamayan yaygın kronik efor dispnesi, öksürük, bibaziler inspiratuvar raller ve çomak parmak ile karakterizedir. Bu bulgular tüm İİP formlarında değişen sıklıkta görülmektedir. Nefes darlığı en belirgin semptomdur ve dereceli olarak artar. Nonproduktif öksürük genellikle vardır ve paroksizmaldir. Konstitüsyonel yakınmalar nadirdir. Eklem ya da cilt bulguları genellikle bulunmaz ve kollajen doku hastalıklarını akla getirir<sup>(3)</sup>. Gastroözofageal reflü (GÖR), İPF'li hastalarda siktir<sup>(32)</sup>. Çoğu hastada semptomlar başvurudan altı ay öncesinde mevcuttur.

Oskültasyonda başlangıçta bazallerde duyulan inspiryum sonu ince raller daha sonra tüm akciğer alanlarında duyulur. Son dönemlerde sağ kalp yetmezliği bulguları ve periferik ödem gözlenir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif defekt, diffüzyon testinde ve egzersizde PaO<sub>2</sub> de azalma gözlenir. Hastalığın erken dönemlerinde solunum fonksiyon testleri ve radyolojik bulgular normal olabilmektedir<sup>(3)</sup>. İPF'li hastalarda venöz tromboembolizmin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(33)</sup>. Pulmoner HT prevalansının %32-85 olduğu raporlanmıştır<sup>(34, 35)</sup>. Son çalışmalar pulmoner hipertansiyonu olan İPF'li hastalarda mortalite ve morbiditenin artmış olduğunu göstermiştir<sup>(36, 37)</sup>. Amfizem ve pulmoner hipertansiyon gibi eşlik eden diğer durumlar hastalığın seyrini ağırlaştırmaktadır<sup>(38)</sup>. Pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks veya kalp yetmezliği gibi genel durumlara sekonder olarak klinik durumda ağırlaşma meydana gelebilir. Akut respiratuvar kötüleşme için bir neden saptanamadığı zaman İPF'nin akut alevlenmesi düşünülmektedir<sup>(39)</sup>. İPF akut alevlenmesi için kriterler son 1 ay içinde nefes darlığında ve gaz değişiminde kötüleşme ya da ileri derecede bozulma, yeni radyografik alveoler infiltrasyonlar olması ve infeksiyon, pulmoner emboli, pnömotoraks, kalp yetmezliği gibi alternatif bir nedenin olmaması olarak tanımlanmıştır<sup>(40)</sup>. Kötüleşen öksürük, ateş ve/veya artmış balgam da gözlenmektedir<sup>(41)</sup>. İPF'de sağkalım beklentisi düşüktür. Hastaların %50'den fazlası teşhisten 2 ya da 3 yıl sonra kaybedilir<sup>(1)</sup>.

Cottin ve arkadaşları<sup>(42, 43)</sup> amfizem ile ilişkili İPF'yi Kombine Pulmoner Fibrozis ve Amfizem (CPFE) Sendromu olarak tanımlamışlardır. Ryerson ve arkadaşları<sup>(48)</sup> tarafınca yapılan yeni bir çalışmada klinik profili ve prognozu daha iyi tanımlanmaya çalışılmıştır. CPFE'li ve CPFE'li olmayan İPF'li hastalar klinik gidiş ve karakteristikleri açısından karşılaştırılmışlardır. CPFE olan hastaların daha kapsamlı sigara öyküsü, daha fazla oksijen gereksinimleri, daha düşük restriktif fonksiyon bozukluğu ve daha düşük diffüzyon kapasitesi ve daha yüksek pulmoner arter basınçlarına sahip oldukları saptanmıştır. CPFE hastalarındaki yüksek FVC amfizem ve kısmen daha az ciddi olan fibrozis ile açıklanabilir. Fibrozis ve amfizem gaz değişimi, DLCO ve pulmoner hipertansiyon üzerinde benzer etkilere sahiptir. CPFE hastalarının non-CPFE hastalarına göre daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir<sup>(42, 43)</sup>.

DİP genellikle 40-60 yaşlarda ve erkeklerde daha sık gözlenir. DİP olan hastaların büyük çoğunluğu (%58-91) sigara içicisi, küçük bir yüzdesi bağ dokusu hastalarıdır. Egzersiz dispnesi ve persistan öksürük en sık bulgudur. Nadiren hemoptizi, yorgunluk, kilo kaybı gözlenebilir. Fizik muayenede bazallerde inspiryum sonu ince raller ve siyanoz siktir. Parmaklarda çomaklaşma nadiren gözlenmektedir. Respiratuvar bronşi-

yolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) ve DİP çeşitli klinikopatolojik ve radyolojik özellikleri örtüşen iki durumdur. Her iki durum da sigara içimi ile ilişkilidir<sup>(44)</sup>. “Sigara ile ilişkili İAH” terimi giderek daha çok kullanılmaya başlanmıştır. DİP’li vakaların çoğu, RB-İAH ve Langerhans hücreli histiositozu olan vakaların tümü sigara ile ilişkili İAH’dır<sup>(45)</sup>.

Subakut olarak gelişen dispne ve öksürük, NSİP’de en sık görülen belirtilerdir<sup>(46)</sup>. Hastaların yaklaşık üçte birinde ateş ve/veya konstitüsyonel belirtiler vardır. Hastalarda altta yatan bir kollajen doku hastalığı varsa kuru ağız ya da göz, eklem ya da kas ağrısı, kas zayıflığı, Raynaud ya da raş bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Parmaklarda çomaklaşma %10-35’inde mevcuttur<sup>(47)</sup>. Solunum fonksiyon testleri genelde restriktif bir solunumsal defekt ve gaz transferinde azalma gösterir<sup>(1)</sup>. Fibrotik NSİP ve sellüler NSİP iki histolojik tipidir. Fibrotik NSİP genç kadınları<sup>(48)</sup> etkiler ve bağ dokusu hastalığı olan hastalarda daha sık görülür<sup>(49)</sup>. Prognoz değişik bir kısmı stabil kalırken bir kısmı düzeler. Bazılarında da son dönem fibrozis gelişir ve solunum yetmezliği ile hasta kaybedilir<sup>(50, 51)</sup>.

Akut interstisyel pnömoni Hamman-Rich sendromu olarak da bilinir. İdiyopatik ve hızlı progresiftir<sup>(52)</sup>. Hastalığın başlangıcı ortalama 49 yaşdır (7-83 yaş). Belli bir cinsiyet baskınlığı yoktur<sup>(53)</sup>. Hastaların çoğu boğaz ağrısı, baş ağrısı, öksürük, nefes darlığı ve ateş ile ani başlangıçlı ve kısa süreli grip benzeri bir klinik ile başvururlar<sup>(54)</sup>. Semptomlar akut başlangıçlıdır (1±3 hafta). Çoğu olguda hızlı başlangıçlı dispne ve öksürüğü solunum yetmezliği ve mekanik ventilatör ihtiyacı takip eder. Akut interstisyel pnömoni hızla ilerleyen hipoksemi, tedavisinin olmaması ve %50 üzerinde mortalite ile karakterizedir<sup>(55)</sup>.

Kriptojenik organize pnömoni genellikle 50-60 yaş arasında gözlenir. Kadın ve erkeklerde görülme oranı benzerdir. Klinik tablo oldukça karakteristiktir. Başlangıçta viral enfeksiyon benzeri bir tablo ile başlar, kuru öksürük, ateş yüksekliği, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı en sık rastlanan semptomlardır. Hemoptizi, balgam ve göğüs ağrısı daha nadir semptomlardır. Kortikosteroid tedaviye hızlı cevap vermesi tipiktir<sup>(56-58)</sup>.

Lenfositik interstisyel pnömoni genellikle diğer hastalıklara eşlik eden bir durumdur. Yavaş başlayan öksürük dereceli olarak artar. Nefes darlığı 3 yıl ya da daha fazla süredir mevcuttur. Bazı hastalarda ateş, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve eklem ağrısı bulunur. Bazı olgularda lenfadenopati mevcuttur. Sjögren sendromunun eşlik ettiği LİP’de lenfadenopati daha sıktır. Konstitüsyonel semptomlar nadirdir. Klinik olarak LİP’e eşlik eden bir kollojen doku hastalığı ya da immün yetmezlik araştırılmalıdır. Çünkü idiyopatik LİP nadirdir. LİP Romatoid artrit, Sjögren sendromu, Hashimoto hastalığı, Pernisiyöz anemi, Kronik aktif hepatit, Sistemik lupus eritematoz, Otoimmün he-

molitik anemi, Primer biliyer siroz, Miyastenia gravis, Hipogamaglobulinemi ve Ağır kombine immün yetmezlik gibi altta yatan sistemik ya da otoimmün bir hastalıkla birlikte bulunabilir<sup>(3)</sup>.

İdiyopatik (Plöroparankimal fibroelastozis) PPFE ilk olarak 1992 yılında Japon literatüründe “Aminati hastalığı” olarak tanımlanmıştır. Akciğer parankiminde ağırlıklı olarak üst loblarda plevral fibrozis ve subplevral fibroelastozis oluşan nadir bir durumdur. Klinik olarak hızlı ilerleyen ve kötü prognoza sahip bir durumdur. Çoğu olguda egzersiz dispnesi ve öksürük gibi semptomlar gözlenmektedir. Akciğer ve kemik iliği transplantasyonunda gözlenebilir. Ailesel ve idiyopatik formları tanımlanmıştır. Güncellenmiş İİP sınıflamasında “Nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler” başlığı altında ayrı bir antite olarak yerini almıştır<sup>(59, 60)</sup>.

Sarkoidoz ve Hipersensitivite pnömonisi en yaygın olarak gözlenen granümatöz diffüz parankimal akciğer hastalıklarıdır<sup>(1)</sup>. Sarkoidozda belirtiler ırk ve cinsiyet ile değişir, en yaygın belirti inatçı öksürüktür. Dispne erken evrelerde nadirken geç evrelerde daha yoğun gözlenir. Wheezing ve hemoptizi nadirdir. Fizik muayenede raller nadiren duyulur<sup>(14)</sup>. Türkiye’de yapılan bir çalışmada en sık semptomlar sırasıyla öksürük, dispne ve göğüs ağrısı olarak bildirilmiştir. Konstitüsyonel semptomlar da sık olarak gözlenir. Bunlar yorgunluk, kilo kaybı, ateş ve gece terlemesidir<sup>(61)</sup>. Sarkoidoz pek çok sistemi etkilediği için tüm organlarda granülomlara ait belirtiler gözlenebilir<sup>(14)</sup>.

Kronik Hipersensitivite pnömonili (HP) hastalar genellikle öksürük, nefes darlığı, yorgunluk ve kilo kaybı gibi semptomlarla başvururlar. Kronik HP tanısı gecikebilir ve kaçınılmaz olarak hastalarda pulmoner fibrozis ve ilerleyici, geri dönüşümsüz solunum yetmezliği gelişebilir. Bilinen bir antijene maruziyet, sorun olan antijene karşı pozitif çöken antikorlar, semptomların tekrarlayıcı olması, fizik muayenede inspiratuar raller, semptomların maruziyetten 4-8 saat sonra meydana gelmesi ve kilo kaybı HP’de önemlidir<sup>(1)</sup>.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında obstrüktif uyku apnesinin insidansında da artış olduğu gösterilmiştir<sup>(62)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. *Mt Sinai J Med* 2009; 76: 2-23.
2. Demedts M, Wells AU, Antó JM, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 2-16.
3. 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.
4. Crystal RG, Gadek J, Ferrans V. Interstitial lung disease: current concept of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981; 70: 542-68
  5. Raghunath S, Rajagopalan S, Karwoski RA, et al. Quantitative stratification of diffuse parenchymal lung diseases. *PLoS One* 2014; 9: e93229.
  6. Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2002; 19: 794-6.
  7. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: 1-58.
  8. Kekevan A, Gershwin ME, Chang C. Diagnosis and classification of idiopathic pulmonary fibrosis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 508-12.
  9. 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.
  10. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 40-54.
  11. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol*. 2009; 62: 387-401.
  12. Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-92.
  13. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277-84.
  14. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155-67.
  15. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 16.
  16. Liu M, Wu B, Cui Y, Chang D, Zhang S, Gong M. Surgical treatment of chylothorax caused by lymphangiomyomatosis. *J Thorac Dis* 2014; 6: E11-4.
  17. Hohman DW1, Noghrehkar D, Ratnayake S. Lymphangiomyomatosis: A review. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 319-24.
  18. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM, et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 234-40.
  19. Wytrychowski K, Hans-Wytrychowska A, Nowakowska B. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 2013; 788: 363-7.
  20. Fatma LB, El Ati Z, Lamia R, et al. Alveolar hemorrhage and kidney disease: characteristics and therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24: 743-50.
  21. Kim D, Lee SN, Lee SK, Lee J. Lymphangiomyomatosis discovered by massive hemoptysis during general anesthesia -A case report. *Korean J Anesthesiol* 2012; 62: 371-4.
  22. Huang H, Li C, Bai C, et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis with hemoptysis: a case report and literature review. *Diagn Pathol* 2013; 8: 79.
  23. Jun JS, Jung JI, Kim HR, et al. Complications of pneumoconiosis: radiologic overview. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1819-30.
  24. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 20.
  25. Harari S, Paciocco G. An integrated clinical approach to diffuse cystic lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 31-9.
  26. Cottin V. Significance of connective tissue diseases features in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 273-80
  27. [http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation?source=search\\_result&search=Approach+to+the+adult+with+interstitial+lung+disease%3A+Clinical+evaluation&selectedTitle=1%7E10](http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation?source=search_result&search=Approach+to+the+adult+with+interstitial+lung+disease%3A+Clinical+evaluation&selectedTitle=1%7E10) Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation.
  28. Le Goff B, Cherin P, Cantagrel A, et al. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 108-18.
  29. Song JW, Do KH, Kim MY, et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009; 136: 23-30.
  30. Cottin V, Nunes H, Mouthon L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 295-304.
  31. Spicknall KE, Zirwas MJ, English JC 3rd. Clubbing: an update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1020-8.
  32. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
  33. Sode BF, Dahl M, Nielsen SF, et al. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (3): 263-274



- a nationwide study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1085-92.
34. Kim DS. Acute exacerbations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2013; 14: 86.
  35. Smith JS, Gorbett D, Mueller J, et al. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a dastardly duo. *Am J Med Sci* 2013; 346: 221-5.
  36. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013; 85: 456-63.
  37. Gläser S, Obst A, Koch B, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis - the predictive value of exercise capacity and gas exchange efficiency. *PLoS One* 2013; 8: e65643.
  38. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10-5.
  39. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. IPF Study Group. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-7.
  40. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636-43.
  41. Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006; 27: 143-50.
  42. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-93.
  43. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 153-7.
  44. Godbert B, Wissler MP, Vignaud JM. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 117-23.
  45. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45: 275-82.
  46. Fujita J, Yamadori I, Suemitsu I, et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. *Respir Med* 1999; 93: 113-8.
  47. Flaherty KR, Martinez FJ, Travis W, Lynch JP III. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 423-34.
  48. 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.
  49. Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-7.
  50. 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.
  51. Akira M, Inoue Y, Arai T, et al. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011; 66: 61-5.
  52. Avnon LS, Pikovsky O, Sion-Vardy N, Almog Y. Acute interstitial pneumonia-Hamman-Rich syndrome: clinical characteristics and diagnostic and therapeutic considerations. *Anesth Analg* 2009; 108: 232-7.
  53. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 15: 412-8.
  54. Li H, Zhang J, Song X, et al. Alveolar epithelial cells undergo epithelial-mesenchymal transition in acute interstitial pneumonia: a case report. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 67.
  55. Ichikado K, Suga M, Müller NL, et al. Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551-6.
  56. Wells AU. Cryptogenic organizing pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Med* 2001; 22: 449-59.
  57. Cordier JF. Update on cryptogenic organising pneumonia (Idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia). *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 588-91.
  58. Chee CB, Da Costa JL, Sim CS. A female with dry cough, progressive dyspnoea and weight loss. *Eur Respir J* 2005; 25: 206-9.
  59. 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.
  60. Von der Thüsen JH. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its Pathological Characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013; 9: 238-47.
  61. Kiter G, Müsellim B, Cetinkaya E, et al. Sarcoidosis Working Group of Turkish Thoracic Society. Clinical presentations and diagnostic work-up in sarcoidosis: a series of Turkish cases (clinics and diagnosis of sarcoidosis). *Turk Toraks* 2011; 59: 248-58.
  62. Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 2013; 17: 1281-8.