

İnterstisyel Akciğer Hastalığında Histopatolojik Bulgular

Histopathological Findings of Interstitial Lung Disease

Dr. Funda DEMİRACI

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

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıkları nonneoplastik akciğer hastalıklarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Klinik, radyolojik ve patolojik multidisipliner yaklaşım tanı için temeldir. Bu nedenle akciğer biyopsilerinde histopatolojik özelliklerin ortaya konması tanıyı sağlarken aynı zamanda etiyoloji, aktivite ve prognoz açısından önemli bilgiler verir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında normal histolojik yapı; fibrozis, genç bağ dokusu, lenfositler, eozinofiller, granülom, Langerhans hücreleri, matür ve immatür düz kas hücresi proliferasyonu veya elastik lif depolanması ile bozulabilir. Ayrıca alveol lümeninde depolanan proteinö materyal, kalsifikasyon ve histiositler de interstisyel akciğer hastalığı kliniği olarak ortaya çıkmaktadır. Bazen pulmoner hipertansiyon, ödem ve bronşiolitis obliterans gibi hastalıklar klinik ve radyolojik özelliklerinin tersine açık akciğer biyopsilerinde minimal-değişiklik oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer hastalığı, interstisyel, histopatoloji

SUMMARY

Interstitial lung diseases compose a significant part of nonneoplastic lung diseases. Clinical, radiological and pathological multi-disciplinary approach is the basis for diagnosis. For this reason, while revealing the histopathological properties in the lung biopsies help diagnosis, it also gives important information about etiology, activity and prognosis. In interstitial lung diseases, normal histological structure can be spoiled by fibrosis, young connective tissue, lymphocytes, eosinophils, granuloma, Langerhans cells, proliferation of mature or immature smooth muscle cells or deposition of elastic fiber. Moreover, protein material deposited at alveolar lumen, calcification, and histiocytes also presents as interstitial lung diseases. Even though clinical and radiological findings are prominent, sometimes, diseases like pulmonary hypertension, oedema and bronchiolitis obliterans causes minimal changes in open lung biopsy.

Key Words: Lung disease, interstitial, histopathology

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Funda DEMİRACI
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara
e-posta: fundademirag@yahoo.com.tr
DOI: 10.5152/gghs.2014.019

GİRİŞ

İnterstiyel akciğer hastalıkları interstisyumu ve bunun yanı sıra vasküler yapıları, plevrayı, bronşioelleri ve intraalveoler boşlukları da tutabilen çeşitli etiyolojiler sonucu kompleks patofizyolojik mekanizmalar ile gelişen hastalıklar grubudur. İnterstiyel akciğer hastalıklarının açık akciğer ve transbronşial biyopsiler ile histopatolojik incelenmesi sonucu elde edilecek raporlar, hastaların tanı ve tedavileri için önemli bir adımdır. Histopatolojik değişikliklerin tarifi sadece tanı koymaya yardımcı değildir, aynı zamanda etiyoloji ve prognozla ilgili ipuçları sağlayacaktır. Bu nedenle histopatolojik değişikliklerin ayrıntılı bir şekilde patoloji raporlarında belirtilmesi ve sonuçta bir yorum yapılması gerekir. Bu bölümde interstiyel akciğer hastalıklarının histopatolojik özellikleri ile son sınıflamalar ve yeni tariflenen antiteler gözden geçirilecektir.

Histopatolojik Değişiklikler

İnterstiyel akciğer hastalıklarında normal histolojik yapı; fibrozis, genç bağ dokusu, lenfosit ve eozinofil gibi inflamatuvar hücreler, granülom, Langerhans hücreleri, matür ve inmatür düz kas hücreleri proliferasyonu veya elastik lif depolanması ile bozulabilir (Tablo 1). İnterstiyel akciğer hastalıkları isminde interstisyum sözcüğü geçmesine rağmen sadece interstiyel değişiklikler ile karakterize olan hastalıklar değildir. Bronşioeller, vasküler yapılar plevra ve intraalveoler boşluklar da interstiyel değişikliklere eşlik eder. Örneğin; respiratuvar bronşiolit ile beraber olan interstiyel akciğer hastalığında intrabronşioeller pigmente histiosit birikimi, alveoler lipoproteinoziste intraalveoler proteinö materyal birikimi, alveoler mikroliti-aziste ise intraalveoler kalsifiye materyaller klinik ve radyolojik interstiyel paternden sorumludur. Peribronşioeller epitelyal metaplazi sık karşılaşılan, lepidik paternde adenokarsinomu taklit eden bir epitelyal bulgudur. Nöroendokrin hücre hiperplazisi ise özellikle çocukluk çağında karşılaşılan interstiyel değişiklik oluşturan alveol epitel değişikliğidir. Ayrıca epitelyal ve mezenkimal tümör metastazları, in situ adenokarsinom (nonmüsinöz bronkioloalveolerkarsinom) interstiyel akciğer hastalıklarını taklit eder. Aslında fibrozis, genç bağ dokusu ve inflamatuvar hücreler gibi çok da spesifik olmayan değişiklikler pek çok antitenin ortak özelliğidir. Bu özelliklerin akciğer parankiminde dağılımı, yoğunluğu ayırıcı tanıda büyük önem taşır. Bu özellikler büyük doku örneklerinde daha iyi gözleneceği için interstiyel pnömonilerin histopatolojik tanısı için daha çok açık akciğer biyopsisi tercih edilir. Açık akciğer biyopsileri arasında; postoperatif ağrısının daha az olması, kozmetik olarak daha küçük bir kesi bırakması, hasta konforunun daha iyi olması

Tablo 1. İnterstiyel akciğer hastalıklarında histopatolojik değişiklikler.

Fibrozis
Genç bağ dokusu artımı
İnflamasyon (lenfosit , eozinofil)
Elastik lif depolanması
Matür ve inmatür düz kas hiperplazisi
Granümatöz inflamasyon
Vasküler değişiklikler
Nekroz
İntraalveoler makrofaj, proteinö materyal, kalsifiye materyal ve nötrofil depolanması
İntraalveoler hyalen membran ve fibrin depolanması
Epitelyal değişiklikler
Bronşioeller değişiklikler
Epitelyal ve mezenkimal tümör infiltrasyonları
Langerhans hücreli histiositozis
Amiloidozis

nedeniyle videotorakoskopik biyopsiler tercih edilmektedir⁽¹⁾. Transbronşial biyopsiler ise diffüz ya da multifokal diffüz parankimal akciğer hastalıklarının klinik değerlendirilmesinde değerli bilgiler vermektedir. Özellikle akut akciğer yaralanması, eozinofilik pnömoni, diffüz alveoler hemoraji, kronik hücresel infiltrasyonlar, organize pnömoni, alveoler proteinozis, sarkoidozis, Wegener granümatozisi, Langerhans hücreli histiositozis ve lenfanjiyoleiyomiyomatozis; transbronşial biyopsi ile tanı alabilen hastalıklardır⁽²⁾.

Fibrozis

Normal akciğer parankiminde alveoler duktusların duvarı oksijen ve karbondioksit değişimine elverişli kollajen ve elastinden oluşan ince spiral bir banttandır. Farklı yaralanma mekanizmaları bu yapıyı bozacak başta interstisyum olmak üzere parankimde fibrozise yol açar. Akciğer fibrozisi akciğer yapısında kalıcı ve geri dönmez değişikliklere eşlik ettiği gibi farklı fibrozis paternleri; farklı yaralanma mekanizmalarının, farklı prognozların ve tedavi protokollerinin belirleyicisi olur⁽³⁾. Usual interstiyel pnömoni (UİP), ailesel interstiyel pnömoni, fibrotik nonspesifik interstiyel pnömoni, hava yolu merkezli interstiyel fibrozis, sigara ile ilişkili interstiyel akciğer hastalığı fibrozisin ön planda olduğu interstiyel akciğer hastalıklarıdır. Kronik hipersensitivite pnömonisi, kollajen vasküler hastalıklar, skarlaşmış Langerhans hücreli histiositozis, asbestozis ve pnö-

mokonyoz kendine has histopatolojik özellikleri olmasına rağmen son dönemleri fibrozis ile karakterize olan hastalıklardır (Tablo 2). Bu hastalıkların ayırıcı tanısı için fibrozisin histopatolojik özellikleri, parankimde dağılımı, eşlik eden fibrotik ya da fibroblastik reaksiyonun karakteri, matür interstisyel kalınlaşma-

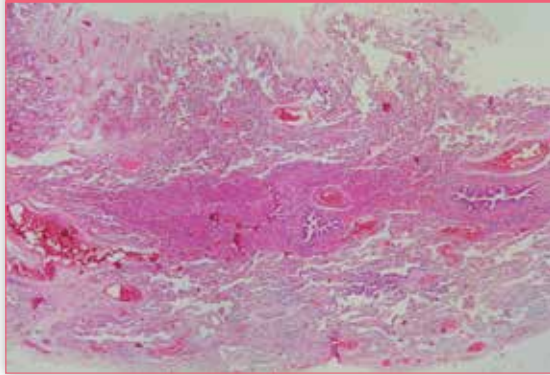
nın derecesi ve yaygınlığı, mikroskopik bal peteği ve yapısal yeniden yapılanma tanısız ipuçlarını sağlar.

Fibrozis ile karakterize olan bazı interstisyel akciğer hastalıklarında fibrozis bal peteği ile sonuçlanır ki bu hastalıklar arasında UIP diffüz akciğer fibrozisinin en sık ve önemli nedenidir. İlk kez 1969 yılında Leibow tarafından tariflenmiş olup klinik karşılığı idiopatik pulmoner fibrozistir (IPF). UIP'de fibrozisin dağılımı subplevral ve paraseptal olma eğilimindedir. Yoğun parankimal skar alanlarının daha az etkilenen ya da normal parankim ile yer değiştirmesi temporal heterojeniteyi yani yamalı tutulumu oluşturması küçük büyütme altında yapılan mikroskopik incelemede önemli bir tanısız özelliktir (Resim 1). Yeni fibrozisi temsil eden aktif fibroblastik odaklar, yapısal yeniden düzenlenme alanları olan balpeteği diğer önemli özellikleri olup son IPF sınıflamasının anahtar özellikleridir. 2002 yılında IPF açık akciğer biyopsisi temel alınarak tariflenmiştir. Bu sınıflamada açık akciğer biyopsisinde UIP paterninin olması, interstisyel akciğer hastalığının diğer nedenlerinin ekarte edilmesi, anormal solunum fonksiyon testleri, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) özellikleri IPF için tanı kriteri olarak ortaya konmuştu⁽⁴⁾. 2011 yılındaki son IPF sınıflamasında ise IPF tanısı için YRBT ya da cerrahi biyopside UIP paterninin bulunması yeterlidir. Yukarıda tarif edilen özelliklerin bulunma durumları temel alınarak UIP paterni, muhtemel UIP paterni, olası UIP paterni, UIP paternini reddettiren kriterler olarak sınıflanmıştır (Tablo 3)⁽⁵⁾. Bu nedenle histopatolojik parametrelerin açık akciğer biyopsilerinde doğru tariflenmesi gerekir. Özellikle fibroblast odaklarını organize pnömoninin genç bağ dokusu tomurcukları olan Masson cisimciklerinden ayrılması gerekir. Fibroblastik odak; miksoid stroma içine yerleşmiş spindl şekilli fibroblast ve myofibroblastlardan oluşan küçük kubbe şekilli alanlardır. İnterstisyumun yüzeyi hiperplastik alveoler hücreler ile döşelidir. Miksoid stroma küçük büyütme altında bile kolaylıkla fark edilir (Resim 2A-C)⁽⁶⁾. Gerçek fibroblastik

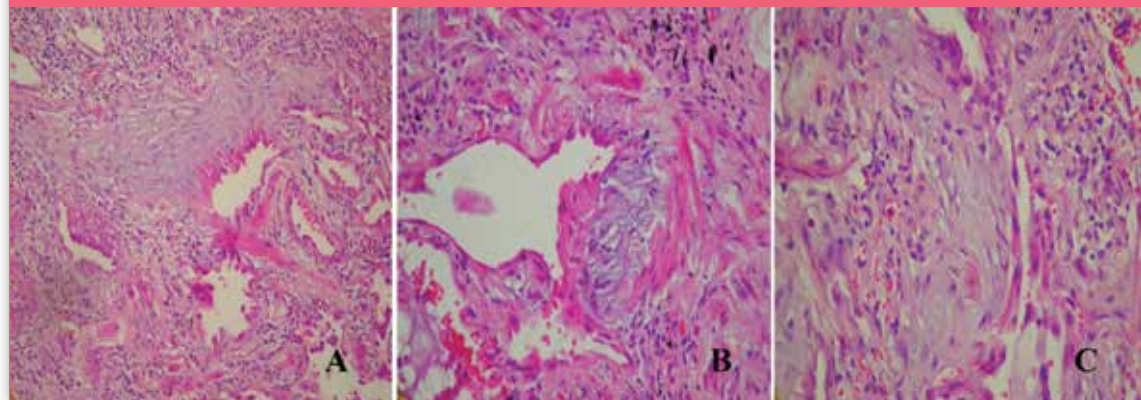
Tablo 2. Fibrozis ile karakterli interstisyel akciğer hastalıkları.

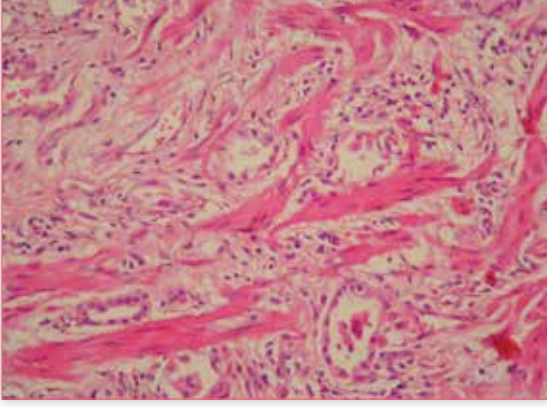
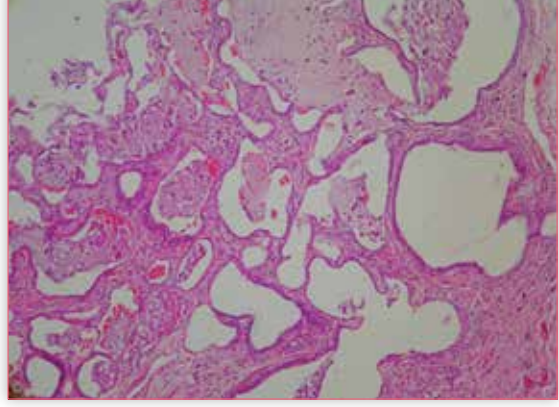
Usual interstisyel pnömoni
Ailesel interstisyel pnömoni
Fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni
Hava yolu merkezli interstisyel fibrozis
Sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
Kronik hipersensitivite pnömonisi
Kollajen vasküler hastalıklar
Skarlaşmış Langerhans hücreli histiositozis
Asbestozis
Pnömokonyoz
Sınıflanamayan interstisyel fibrozis

Resim 1. Akciğerde yama tarzında tutulum.



Resim 2. A. Küçük büyütmede fark edilebilen miksoid bağ dokusu. B. Spindle şekilli hücreler. C. Yüzeyi tipII pnömositler ile döşeli kubbe şekilli fibroblastik odaklar



Resim 3. Fibrozis alanlarında düz kas hiperplazisi.**Resim 4. Mikrokistlerden oluşan bal peteği.****Tablo 3. 2011 sınıflamasına göre IPF'nin açık akciğer biyopsisi paternleri ile sınıflanması⁽⁵⁾.**

UIP Paterni	Muhtemel UIP Paterni	Olası UIP Paterni	UIP'yi ekarte ettiren bulgular
Fibrozis/Yapısal bozulma Subplevral /paraseptal bal peteği Yama tarzı tutulum Fibroblast odakları UIP'yi reddettiren histopatolojik bulguların olmaması	Fibrozis/Yapısal bozulma +/- bal peteği Yama tarzı tutulum ya da fibroblast odağından birinin olması UIP'yi reddettiren histopatolojik bulguların olmaması ya da sadece bal peteğinin olması	İnterstisyel inflamasyon olmadan parankimin yamalı ya da diffüz fibrozisi UIP'nin diğer kriterlerinin olmaması UIP'yi reddettiren histopatolojik bulguların olmaması	Hyalen membranlar Organize pnömoni Granülom Bal peteği dışında belirgin inflamasyon Hava yolu merkezli belirgin değişiklikler Diğer alternatif tanı bulguları

odak interstisyel tabanlı olmak zorundadır ve asla alveol boşlukları içine polipoid yapılar oluşturmaz. Genellikle fibrotik ve normal parankim arasında geçiş yüzeyinde bulunur. Bu nedenle fibroblastik odaklar; dens eski kollajen depolanması ile beraber olup yama tarzında tutulumun temelini oluşturur. Fibroblastik odak şu anda zedelenmenin devam ettiğini, halbuki kollajen tipi fibrozis, skarlaşma ve bal peteği değişikliklerin geçmişte olduğunu gösterir. Yoğun fibrozis alanlarında özellikle subplevral skarlarda düz kas hiperplazisi gözlenebilir (Resim 3). Yapısal yeniden düzenlenme alanları olan bal peteği alanlarının yakalanmasında YRBT yardımcıdır⁽⁷⁾. Vakaların büyük bir kısmında hatta YRBT'de tanısız bal peteği kistleri olmasa bile mikroskopik odak olarak tespit edilebilir. Bu alanlar tümüyle yıkılmış akciğer lobüllerini temsil eden müsin içeren küçük kistik boşlukların birleşmesi ile oluşmuştur. Mikrokistler terminal hava yolu kökenli olup silyalı respiratuar epitelle döşelidir (Resim 4). Fibrozisin en az üç alanda mikroskopik bal peteği alanını çevrelemesi peribronşiyoler metaplazili küçük hava yolu hastalıklarından ayırt etmekte yardımcıdır⁽⁸⁾. Son IPF sınıflamasında IPF tanısının açık akciğer biyopsisi olmadan klinik ve radyolojik bulgular ile konulabilmesi nedeniyle açık akciğer biyopsisi; radyolojisi ve kliniği atipik olan olgulardan gelecektir. Bugün IPF tanısında patoloğun rolü özellikle yukarı-

da tariflediğimiz histopatolojik bulguları doğru tarif ederek klinik ve radyolojik bulguların doğru yorumlanmasına yardımcı olmaktır. Ailesel IPF olguları da sporadik olguların histopatolojik özelliklerini gösterir. Ancak yapılan bazı araştırmalarda düz kas hiperplazili fibrozis, mikroskopik bal peteği ve fibroblastik odağın değişik kombinasyonlarından oluşan sınıflanamayan fibrozisin de önemli bir histopatolojik bulgu olduğu, bu olguların yama tarzı tutulumu içermediği belirtilmektedir⁽⁹⁾.

Fibrozis; fibrozis nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) ile UIP'nin her ikisinin de baskın histopatolojik bulgusudur. Küçük büyütmede NSIP uniform ve diffüz, UIP'de ise yama tarzında tutulum vardır. NSIP'de değişik miktarda kronik inflamasyon içeren kollajen depolanması ile alveoler septanın hafif genişlemesi tipiktir (Resim 5). Kollajen tipi fibrozis baskındır, ancak bal peteği ve skarlaşmaya bağlı yapısal bozulma NSIP'da hiç görülmez ya da minimaldir. Fibroblastik odak NSIP'da olmaz. Asıl problem nonuniform ya da minimal yapısal bozulmanın olduğu olgulardadır. Bu gibi olgularda YRBT'de bal peteğinin bulunması NSIP'ı ekarte ettirir. Genellikle yama tarzı tutulum, bal peteği ya da skarlaşma olduğunda NSIP tanısı verilmez (Tablo 4). Diğer yandan yama tarzı tutulumun olmadığı olgulara da UIP tanısı verilmemelidir. UIP fokal NSIP alanları içerebilir. Bu olgularda

Tablo 4. UIP ile fibrozan NSIP arasındaki histopatolojik farklar⁽⁶⁾.

UIP	Fibröz NSIP
Yamalı fibrozis	Uniform fibrozis
Yapısal bozulma karakteristik	Yapısal bozulma minimal
Fibroblastik odak karakteristiktir	Fibroblastik odak içermez
İnflamasyon minimal	İnflamasyon belirgin olabilir
Bal peteği değişiklikleri karakteristiktir	Bal peteği gözlenmez

Tablo 5. UIP ile sigara ile ilişkili akciğer hastalığı arasındaki histopatolojik farklar⁽¹³⁾.

Sigara ile ilişkili interstisyel fibrozis	UIP
Hyalinize, koyu eozinofilik kollajen İnflamasyon az ya da yok	Daha açık boyanan fibrozis İnflamasyon az
Temel olarak subplevral, sentrilobuler dağılım	Daha gelişigüzel dağılır
Relatif olarak uniform dağılır	Heterojen yamalı tutulum
Sıklıkla şiddetli amfizem	Amfizem genellikle görülmez
Respiratuar bronşiolit sıktır	Respiratuar bronşiolit var/yok
Minimal bal peteği	Bal peteği sıklıkla gözlenir
Fibroblastik odak minimal veya yok	Sıklıkla gözlenir

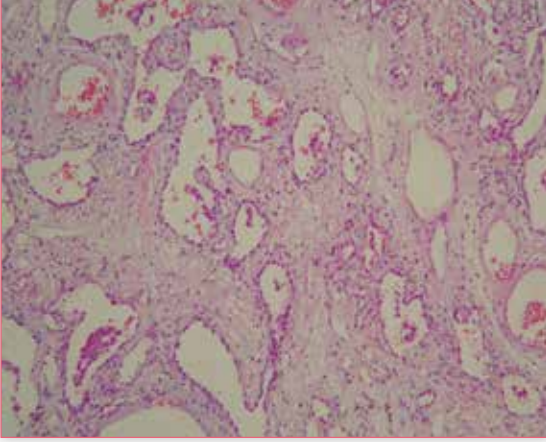
prognozu belirleyen UIP paterni olduğu için UIP tanısı verilmelidir⁽⁶⁾.

Sigara hem sporadik IPF hem de ailesel pulmoner fibrozis için risk faktörüdür. Sigara içiciliğinin YRBT bulguları ile ilişkili çok sayıda çalışma vardır⁽¹⁰⁾. Buzlu cam, kist, mikronodüller, septal kalınlaşma ve bal peteği bulunan hastalar sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olarak sınıflanmaktadır. Sigara içenlerde IPF geliştiği zaman respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ve deskuamatif interstisyel pnömoni hem histopatolojik hem de radyolojik olarak tespit edilebilir⁽¹¹⁾. Sigara içenlerin akciğer rezeksiyon materyallerinde önemli ölçüde ve yaygın fibrozis bulguları tespit edilmiştir⁽¹²⁾. Kollajen tipte alveoler septal fibrozis amfizem ve respiratuar bronşiolit ile beraberdir. Sigara içiciliği ile beraber olan interstiyel fibrozis amfizem içerir. Burada fibrozisin amfizeme sekonder olup olmadığı sorusu vardır. Amfizem fibrozis olmadan hava yollarının kalıcı genişlemesidir. Fibrozis amfizemin özelliği değildir. Sigara içiciliği ile beraber olan interstiyel fibroziste hyalinize ve eozinofilik kollajen depolanması, alveoler septal amfizem, genişlemiş hava boşlukları ve respiratuar bronşiolit gözlenir. Histopatolojik görünüm daha uniformdur. UIP'nin karakteristiği olan yama tarzında tutulum, irregüler skarlar ve bal peteği gözlenmez (Tablo 5). NSIP'tan ise inflamasyonun olması ile ayrılır^(13,14).

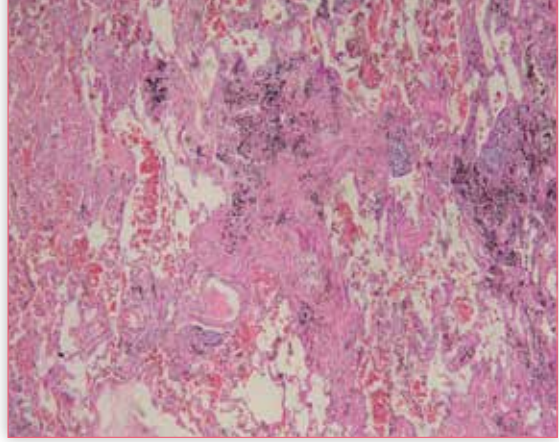
Hava yolu merkezli interstisyel fibrozis terimi ilk kez Churg ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ kullanmıştır. Hastaların büyük kısmı kadın olup olguların 2/3'ünde güvercin besleme, odun dumanı, kızartma yağlarından çıkan dumanlar, pamuk, tebeşir tozu ve sigara öyküsü mevcuttur. Belirgin bronşiolit ve interstisyel pnömoninin bir arada olduğu hastalıklardır. Histopatolojik olarak bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) ve UIP arasında geçiş özellikleri olan olgulardır⁽¹⁶⁾. Bronşiolosentrik interstisyel pnömoni tek bir antite olmayıp nedeni belli olmayan hava yolu merkezli yaralanmalardır. Morfolojik olarak hipersensitivite pnömonisine benzer. Ancak inflamasyonun daha az olması, granülom içermemesi ayırıcı özelliğidir. Yine bronşiolosentrik interstisyel pnömoninin prognozu, hipersensitivite pnömonisinden daha kötüdür⁽¹⁷⁾.

Kollajen vasküler hastalıklarda da UIP paterni oluşabilir. Bu olgularda küçük büyütme altında lenfoid hiperplazi en belirgin özelliğidir. Daha az fibrotik alanlar ile beraber lenfoid hiperplazinin peribronşioler yerleşmesi ve peribronşioler metaplazi odaklarının bulunması özelliğidir. Diğer ayırt edici bir özellikte akut, subakut ve kronik değişiklikler aynı olguda gözlenebilir. Bazı çalışmalar göstermektedir ki IPF'den daha az fibroblastik odak, daha küçük hava kistleri ve amfizem vardır. IPF'deki UIP paterninde hastalık subplevral alandan başlar, kollajen vasküler hastalıklarda ise sıklıkla plevra tutulur⁽⁸⁾.

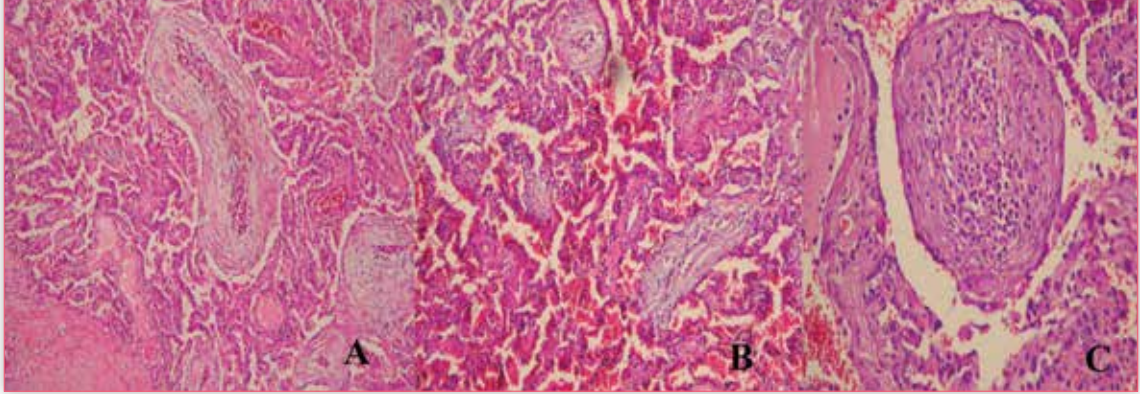
Resim 5. NSIP'da alveoler septada kronik inflamasyon içeren kollajen depolanması.



Resim 6. Langerhans hücreli histiositoziste yıldızlı skar alanı.



Resim 7. A. İnflamasyon içerebilen, B. Miksoid bağ dokusundan oluşan C. Bronşiolerin içini doldurabilen Masson cisimleri.



Kronik hipersensitivite pnömonisi nadiren fibrozise ilerleyip IPF'nin UIP'inden ayırt edilemeyebilir. Tekrarlayan inhalasyonlara maruz kalmak fibrozisin hava yolları çevresinde oluşmasına neden olur. Böylece sentrilobüler fibrozis bronşioleler dağınıklı peribronşioleler fibrozis ile karakterizedir; skarlaşma ve düz kas hiperplazisi ile tıkanır. Sıklıkla respiratuar bronşioleler tutulur. Sentrlobüller ve perilobüller alanlar ya da sentrilobüller ve komşu sentrilobüller arasında lineer fibrotik bantlardan oluşan köprüleşme fibrozisi gözlenir. Fibroblast odakları tipik olarak peribronşioleler fibrozisin ucundadır. Ayrıca bu olgularda yaygın peribronşioleler metaplazi gözlenir. Fibrozisin artması ile dev hücrelerin ve inflamasyonun azalması tanıyı güçleştirir. Ancak lenfoplazmatik bronşiolit IPF'nin UIP paterninden ayırt etmede yardımcıdır^(6, 8).

Langerhans hücreli histiositozis aktif lezyonlarını kaybedip fibrozise ilerlediğinde tanı güçlüğü yaratır. Bu olgularda fibrozis bronşioleler çevresinde dağınık, yıldızlı skarlar ve komşu parankimde traksiyon amfizemi gözlenir. Skarlaşmış parankim içindeki hiperplastik pnömositler ile dşeli sıkışmış alveoller

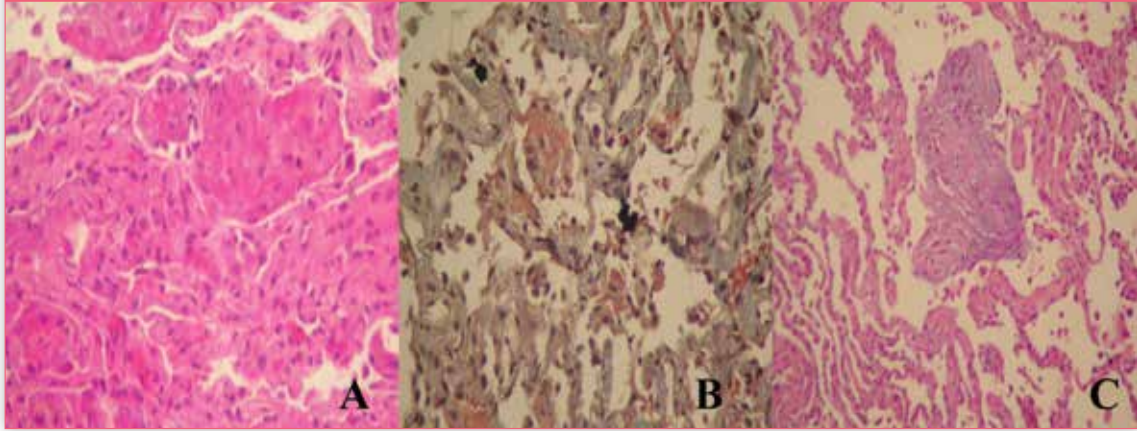
boyunca pigmente makrofajların bulunması diğer bir özelliğidir (Resim 6)⁽¹⁸⁾.

Fibrozis asbestozisin de önemli bir histopatolojik özelliğidir. UIP ve asbestoziste fibrozis subpleval alandan başlar, her ikisinde de inflamasyon minimaldir. Ancak asbestoziste bal peteğinin gözlenmemesi, pleval fibrozis, asbestoz cisimleri, peribronşioleler fibrozis tanıda yardımcıdır.

GENÇ BAĞ DOKUSU LEZYONLARI, İNTRAALVEOLER FİBRİN VE HYALEN MEMBRAN DEPOLANMASI

Fibroblastik odak ve Masson cisimleri interstiyel akciğer hastalıklarında izlenebilen genç bağ dokusu lezyonlarıdır. Fibroblastik odak ve Masson cisimcikleri morfolojik olarak birbirini taklit etse de ayrımındaki noktaları yukarıda belirtmiştik. Fibroblastik odaklarda epitel hücre apoptozisi kollajen sentezinin kombinasyonu ile oluşup UIP tanısı için önemli bulgulardan biridir⁽¹⁹⁾. Masson cisimleri granülasyon dokusu görünümünde genç bağ dokusundan oluşup değişen miktarlarda inflamasyon içerebilir (Resim 7A-C).

Resim 8. Akciğer nakli sonrası gelişen AFOP A. İntraalveoler fibrin depolanması B. Trikrom boyasında fibrin ve bağ dokusu C. Masson cisimleri.



Küçük hava yollarının lümenini, alveoler duktusları tıkayarak BOOP oluşturur⁽²⁰⁾. Akciğerin yaralanmaya karşı verdiği nonspesifik rejenerasyon paternidir. BOOP enfeksiyonlar, toksik gazlar, ilaçlar, bağ dokusu hastalıkları ve radyoterapi gibi etkenlere bağlı sekonder olarak gelişebildiği gibi etiyojisi belli olmayan olgular kriptojenik organize pnömoni (COP) olarak isimlendirilir. COP'lu hastalar sekonder BOOP'lu hastalardan daha yaşlı olup kadınlarda daha sıktır. Özellikle COP'lu hastalar daha asemptomatik olma eğilimindeyken ateş, sekonder BOOP'lu hastalarda sık rastlanan belirtidir^(20, 21). Organize pnömoni nadiren kist ve pnömotoraks ile komplike olabilir. Bu nedenle bül eksizyon materyallerinde Masson cisimleri tespit edildiğinde BOOP açısından klinik radyolojik korelasyon sağlanmalıdır⁽²²⁾.

COP'lu hastalarda bazen fibrin depolanması gözlenebilir. Fibrin akut mikrovasküler zedelenmenin bir belirticidir. Eğer intraalveoler fibrin depolanması ve bütün üç zonu tutan radyolojik bulgu varsa bu olgularda nüks riski fazla olup yoğun steroid tedavisi almaları önerilmektedir⁽²³⁾. Ayrıca organize pnömoni paterni ile intraalveoler fibrin depolanmasının birlikte olduğu akut fibrinöz ve organize pnömoni (AFOP) tariflenmiştir⁽²⁴⁾. Bu olgularda hyalen membranlar ve abse oluşumunun olmaması diffüz alveoler yaralanmadan ve bronşolitisi obliterans organize pnömoniden; ayrıca belirgin eozinofil infiltrasyonunun olmaması ise eozinofilik pnömoniden ayırımı sağlar⁽²⁵⁾ (Resim 8). AFOP'un etiyojisinde enfeksiyonlar, bağ dokusu hastalıkları, hematolojik maligniteler, mesleksel ve ilaç maruziyetleri ile akciğer transplantasyonu yer almaktadır^(25, 26).

Akut interstisyel pnömoni (AIP) mortalitesi %50'nin üzerinde olan hızla ilerleyen histopatolojik paterni diffüz alveoler yaralanma olan idiyopatik bir interstisyel pnömonidir. Alveollerin içini kaplayan homo-

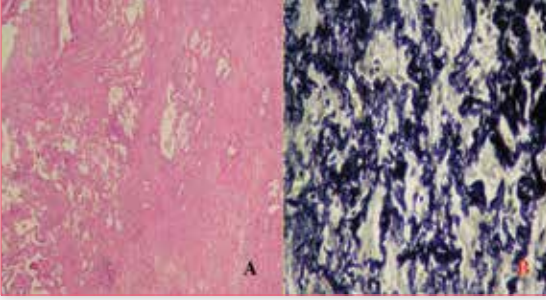
jen eozinofilik materyalden oluşan hyalen membranlar karakteristik özelliğidir. İyileşme fazında hyalen membranlar tümüyle kaybolup, interstisyum gevşek bağ dokusu ile genişler ve alveoller tip II pnömositler ile döşelidir⁽²⁷⁾. Hyalen membranlar içeren diffüz alveoler yaralanma UIP'in akut ataklarında, viral enfeksiyonlarda, toksik inhalasyon, ilaç reaksiyonları, şok, kollajen vasküler hastalıklar, radyasyon, akut alerjik reaksiyonlar, alveoler hemoraji sendromlarında da gözlenebilir⁽³⁾. Diffüz alveoler yaralanma bilateral ve yaygın zedelenmedir. Ancak lokalize olan olgular da tariflenmiştir. Bu olgular IPF'nin akut atağından ve akut interstisyel pnömoniden ayırt edilmelidir⁽²⁸⁾.

MATÜR VE İMMATÜR DÜZ KAS HİPERPLAZİSİ VE İNTERSTİSYEL ELASTİK LİF DEPOLANMASI

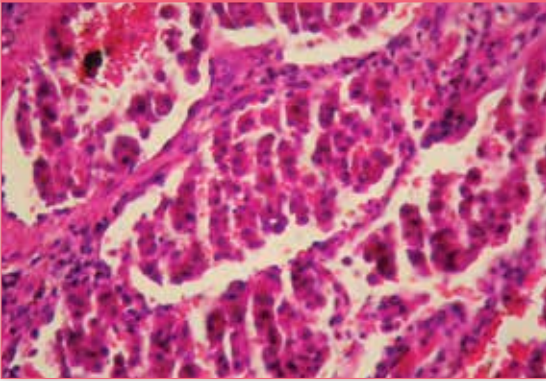
Lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM) kadınları etkileyen, kistik, immatür düz kas hiperplazisi ana özelliği olan interstisyel akciğer hastalığıdır. Östrojen, progesteron, aktin pozitif düz kaslar proliferasyon olarak interstisyumu infiltre eder. Günümüzde daha çok düşük dereceli bir neoplazi olduğu düşünülmektedir⁽²⁹⁾. Matür düz kas hiperplazisi ise astım ve kronik hava yolu hastalıklarında izlenmektedir. Özellikle UIP paterninde fibrozis alanlarında sıktır.

Plöroparankimal fibroelastozis; plevra ve komşuluğundaki parankimde elastik lif depolanması temel özelliği olan nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Fibrozis alanları ile etkilenmemiş alanlar arasında keskin sınırlar vardır. Fibroblasti kodak vedeğişen miktarlarda lenfosit infiltrasyonu vardır. UIP ve fibröz NSIP'ten ayırımında Verhoff elastika boyası ile elastik liflerin gösterilmesi kullanılmaktadır⁽³⁰⁾ (Resim 9). Yapılan çalışmalarda asbestozisteki interstisyel bağ dokusu değişikliğinin fibrotik olmaktan çok fibroelastik karakterde olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle dokunun asbest cismi içerip içermemesi fibroelastozisten ayırıcı tanıda önemlidir⁽³¹⁾.

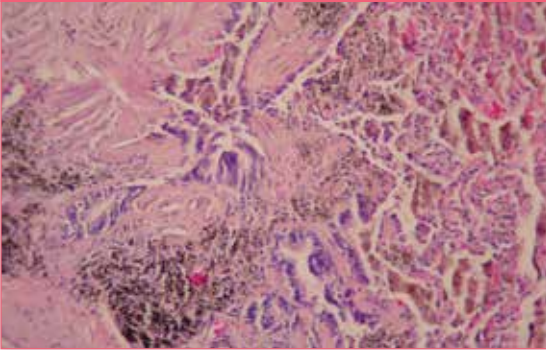
Resim 9. A. Parankimal fibroelastoziste elastik lif depolanması B. Verhoff elastika boyasında siyah renkli boyanan elastik lifler.



Resim 10. Deskumatif interstiyel pnömönide intraalveoler makrofaj depolanması.



Resim 11. Respiratuar bronşiolit ile beraber olan interstiyel akciğer hastalığında bronşiolosentrik yerleşim.



İNTRAALVEOLER MAKROFAJ, PROTEİNÖ MATERYAL, KALSİFİYE MATERYAL VE NÖTROPİL DEPOLANMASI

Deskumatif interstiyel pnömönide (DIP) temel morfolojik özelliği intraalveoler makrofaj depolanması olan interstiyel akciğer hastalığıdır (Resim 10). İnterstiyumda lenfosit ve eozinofillerden oluşan inflamasyon ve fibrozis tabloya eşlik eder. Vakaların büyük bir kısmında peribronşiler lenfoid hiperplazi gözlenmektedir. Makrofajlar açık kahverengi pigment içerir. Bu makrofajların deskumatif pnömositlerden köken al-

dıkları düşünülmektedir. Sıklıkla sigara içilmesi etiolojisinde yer almakla beraber; ilaçlar ve inhale ajanlar da aynı görünümü oluşturur^(32, 33). Respiratuar bronşiolit ile beraber interstiyel akciğer hastalığı (RB-ILD) terminal ve respiratuar bronşiolilerin lümeninin pigmente makrofajlar ile dolu olduğu sigara ile ilişkili diğer bir interstiyel akciğer hastalığıdır. Bununla beraber aşıkır bronşiolosentrik yerleşim ve interstiyel tutulumun olmayışı ile DIP'ten ayrılır (Resim 11)^(34, 35). Sentrilobler alveoler septal ve fokal subplevral fibrozis olguların büyük bir kısmında gözlenir. Histolojik olarak fibrotik NSIP'tan ayrımı önemlidir.

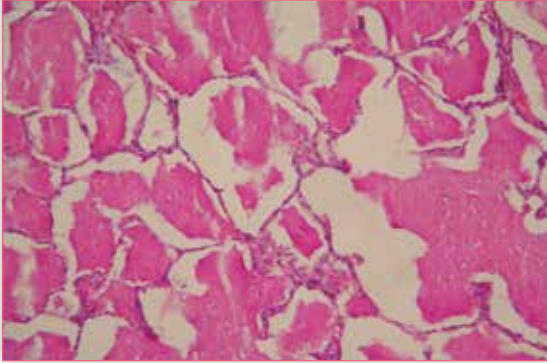
İlaç reaksiyonları, obstrüktif pnömoniler, ekzojen lipid pnömöni, lipid depo hastalıkları, pulmoner Langerhans hücreli histiositozis, alveoler hemoraji sendromları, eozinofilik pnömöni, talkozis, asbestozis ve ağır metal pnömokonyozlarında DIP'e benzer reaksiyonlar gözlenir. Makrofajların morfolojik özellikleri ve dağılımı ile ek histopatolojik özellikler spesifik tanı için faydalıdır. Ağır metal pnömokonyozunda intraalveoler makrofajlar dev hücreleri görünümündedir. Asbestoziste ise hemosiderin yüklü makrofajlar ve asbestoz cisimleri izlenir. Işığlı çift kırıcı materyal pekçok pnömokonyozda bulunur. Alveoler hemoraji sendromlarında ise hemosiderin yüklü makrofajlar izlenir^(3, 35).

İntraalveoler eozinofilik materyal depolanması alveoler lipoproteinozis histopatolojik özelliğidir (Resim 12). Eozinofilik materyal kolesterol kleftleri ve hyalen globüller içerip periodik asit shift (PAS) pozitifdir. Pnömosistis carinii ve pulmoner ödemde de benzer histopatolojik görünüm oluşur. Bazen alveol lümenlerinde kalsifiye materyal gözlenir. Bu alveoler mikrolitiazisin histopatolojik özelliğidir (Resim 13). İntraalveoler lökosit toplulukları bronkopnömoni ve kapillarit ile karakterize alveoler hemorajilerde izlenebilen bir bulgudur⁽³⁾.

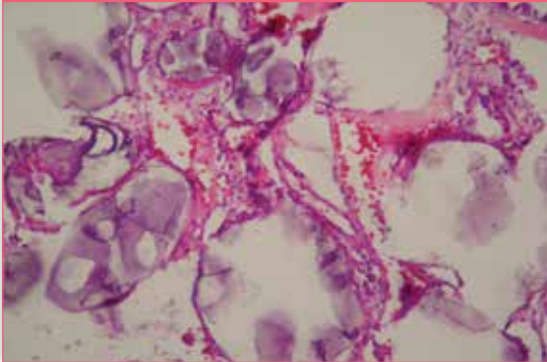
LENFOSİT İNFİLTRASYONLU İNTERSTİYEL HASTALIKLAR

Bazen interstiyum değişen yoğunlukta lenfosit ve plazma hücreleri ile infiltre olup, bu tür interstiyel akciğer hastalıkları sellüler görünümündedir. Sellüler olgularda ilk yapılması gereken infiltrasyonun poliklonal mı, yoksa monoklonal mı olup olmadığının aydınlatılmasıdır. Böylece lenfoproliferatif hastalıklar ekarte edilmelidir. Lenfoid interstiyel pnömöni (LIP), sellüler NSIP, hipersensitivite pnömonisi, başta romatoid artrit olmak üzere kollajen vasküler hastalıklar, sakoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklar histolojik olarak lenfoid sellüler infiltrasyon içeren interstiyel akciğer hastalıklarıdır (Tablo 6). Folliküler bronşiolit, nodüler lenfoid hiperplazi, inflamatuvar psödötümör, Castleman hastalığı, immünglo-

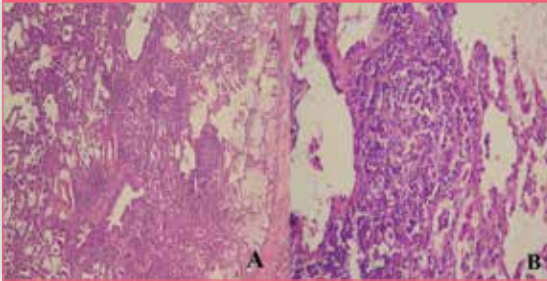
Resim 12. Alveoler lipoproteinoziste alveollerin içini dolduran granüler eozinofilik materyal.



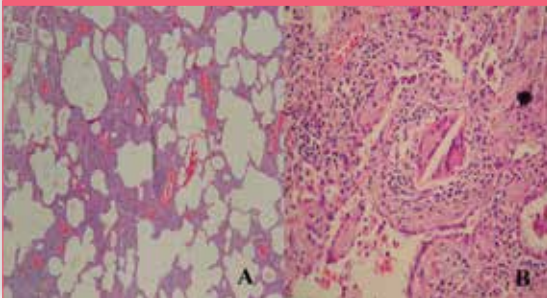
Resim 13. Alveoler mikrolitiaziste alveollerin içini dolduran kalsifiye materyal.



Resim 14. A. Lenfoid interstisyel pnömonide interstisyumda diffüz lenfoid infiltrasyon B. Lenfoid follikül oluşumu.



Resim 15. A. Hipersensitivite pnömonisinde lenfosit baskın inflamatuvar hücre infiltrasyonu B. İyi gelişmemiş nonnekrotizan granülomlar.



Tablo 6. Lenfosit infiltrasyonu içeren interstisyel akciğer hastalıkları.

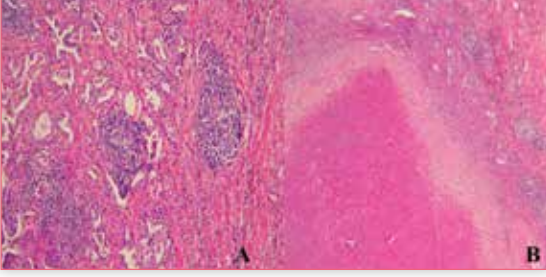
Lenfoid interstisyel pnömoni
Sellüler nonspesifik interstisyel pnömoni
Hipersensitivite pnömonisi
Folliküler bronşiolit
Lenfoproliferatif hastalıklar
İnfeksiyonlar
İlaç reaksiyonları
Kollajen vasküler hastalıklar

bulun G4 ilişkili akciğer hastalıkları ve postransplant lenfoproliferatif bozukluklar akciğerin nonneoplastik lenfoid hastalıklarını oluşturur ki histopatolojik incelemede ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır⁽³⁶⁾.

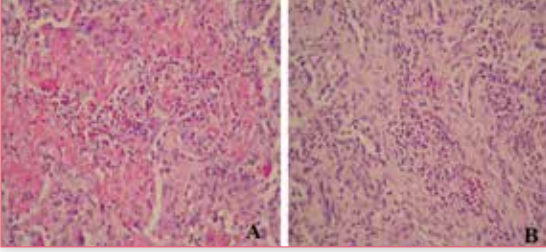
Lenfoid interstisyel pnömoni idiyopatik interstisyel pnömonilerin oldukça nadir bir formudur. İnterstisyum poliklonal diffüz lenfoplazmositer infiltrat ile infiltredir (Resim 14A). Nodüler lenfoid infiltrat germinal merkez içerebilir (Resim 14B)⁽³⁷⁾. Geçmişte LIP olarak sınıflanan olgular günümüzde sellüler NSIP olarak sınıflanmaktadır. Bu nedenle 2002 yılından beri raporlanan olgu sayısında ciddi bir azalma vardır. NSIP ilk tariflendiği yıllarda sınıflanamayan interstisyel pnömonilerin çöp sepeti olarak kullanılmıştır. Oysa NSIP ile ilişkili ATS/ERS konsensüsü ile histopatolojik sınırları çizilmiştir. Sellüler NSIP'de akciğer yapısı korunarak interstisyumda hafiften orta derecede kadar değişen kronik inflamasyon ve bu alanlarda tip II pnömosit hiperplazisi gözlenir. Fibrozis içermeyen ve organize pnömoni alanları içerse bile baskın özellik değildir^(38,39). Lenfoid interstisyel pnömoni sellüler NSIP'a benzese bile peribronşioler lenfoid agregatlar oluşturması, lenfoid hiperplazi içermesi ile ayrılır⁽³⁵⁾.

Hipersensitivite pnömonisi (HP) diğer ismiyle ekstrinsek allerjik alveolit; lenfosit infiltrasyonunun belirgin olduğu inhale antijenlere karşı gelişen immünojenik reaksiyondur. Semptomların süresi ve klinik özelliklerine göre akut, subakut ve kronik formu bulunmaktadır⁽⁴⁰⁾. Akut HP'de tipik olarak son 48 saat içinde antijenle karşılaşmış olması gerekmektedir. Histopatolojik olarak nekrozlu diffüz alveoler zedelenme, akut inflamasyon ve vaskülit gözlenir. Damar duvarlarında immünglobulin ve kompleman depolanır⁽⁴¹⁾. Lenfosit infiltrasyonu ise daha çok subakut ve kronik olgularda gözlenir. Lenfosit baskın inflamatuvar hücre infiltrasyonu, iyi gelişmemiş non nekrotizan granülomlar ve sellüler bronşiolit subakut HP'nin ana histolojik bulgularıdır (Resim 15A). CD8 pozitif lenfositler başlıca alveol duvarlarını infiltre eder. Visseral plevra, interlobuler septa ve damar duvarları infiltre-

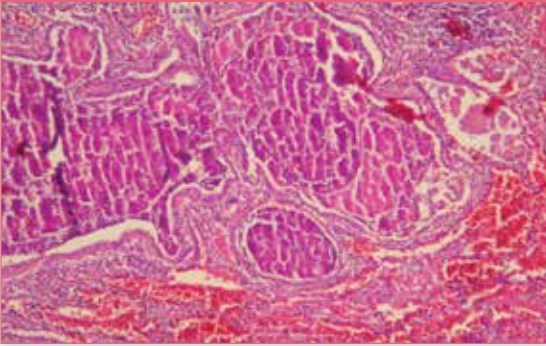
Resim 16. Romatoid artritde interstisyel lenfosit infiltrasyonu B. Romatoid nodüller.



Resim 17. A. Kronik eozinofilik pnömonide alveol boşluklarında fibrin depolanması ve eozinofiller B. İnterstisyumdaki organizasyon.



Resim 18. Allerjik bronkopulmoner aspergilloziste bronş ve bronşiollerde eozinofil içeren mukoid tıkaçlar.



dir. Bronşiol duvarlarında lenfoid folliküller bulunur. Ancak bu kollajen vasküler hastalıkdaki kadar şiddetli değildir. Granülomlar; bronşiol duvarları, alveol duktusları, alveol boşluklarına yerleşip kolesterol kleftleri içerir (Resim 15B)⁽⁴²⁾. Kronik HP ise histolojik olarak UIP ve NSIP'ı taklit eder. Sentrilobüler ve peribronşioler fibrozis, sentrilobüler ve subplevral lokalizasyonlar arasındaki fibrozis, izole dev hücreler histopatolojik özellikleridir⁽⁴³⁾.

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, progresif sistemik sklerozis, polimiyozitis/dermatomiyozitis ve Sjögren sendromu plöropulmoner tutulumun en sık olduğu kollajen vasküler hastalıklardır. Tutulum hastalığın seyrinde ortaya çıkabileceği gibi hastalığın tek bul-

gusu olabilir. Akciğer tutulumunun temel özelliği bir ya da daha fazla akciğer kompartımanını tutan lenfosit baskın inflamasyondur (Resim 16A). Romatoid artritte özellikle subplevral yerleşmiş nekrobiotik nodüller bulunması tanısaldır (Resim 16B). Hemen hepsinde NSIP, sistemik lupus eritematoziste ise vaskülit gözlenebilir. Sjögren sendromlu hastalarda lenfoproliferatif hastalık gelişme riski akıldan bulundurulmalıdır^(44, 45). Kollajen vasküler hastalıklarda UIP paterni izlenebilir, bu durumda klinik bulgular tanıda yardımcıdır⁽⁴⁶⁾.

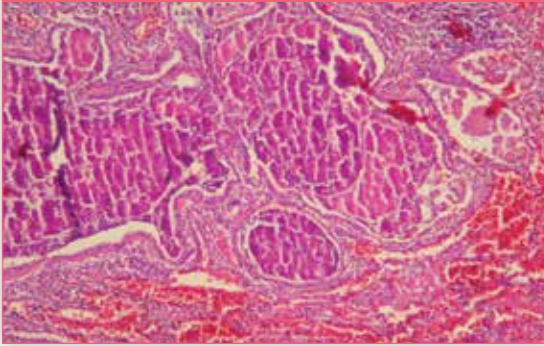
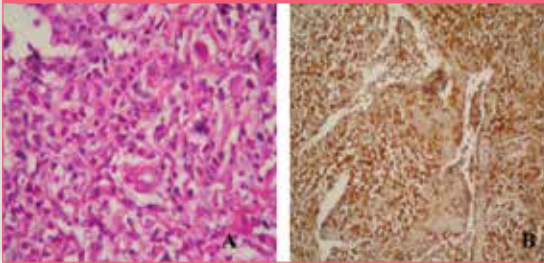
EÖZİNOFİL İNFİLTRASYONLU İNTERSTİYEL HASTALIKLAR

Pulmoner eozinofili bronkoalveoler lavajda ve dokuda eozinofil infiltrasyonunun bulunduğu heterojen hastalıklardır. Dokuda eozinofil infiltrasyonu içeren hastalıkların bir kısmında kanda da eozinofil düzeyi yüksektir. Basit pulmoner eozinofili, kronik eozinofilik pnömoni, akut eozinofilik pnömoni, allerjik bronkopulmoner aspergillozis, Churg-Strauss ve hipereozinofilik sendrom gibi sistemik hastalıklarda pulmoner eozinofili gözlenir. Kan eozinofil düzeyi normal olmasına rağmen Langerhans hücreli histiositte eozinofillerden zengin infiltrasyon olması nedeniyle bu grup hastalıkların ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Pulmoner eozinofilinin etiyojisi ya idiyopattir ya da ilaçlar, parazitler, fungal enfeksiyonlar, mikobakteriyel enfeksiyonlar, radyasyon ya da toksinlere sekonder olabilir (Tablo 7)⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Akut eozinofilik pnömoninin en önemli özelliği alveoler eozinofilinin eşlik ettiği diffüz alveoler yaralanmadır. Kronik eozinofilik pnömonide alveol ve interstisyumda eozinofil ve lenfosit infiltrasyonu ile beraber organize pnömoni ve eozinofilik abseler izlenir (Resim 17A, B). Akut ve kronik eozinofilik pnömoniler arasındaki temel histopatolojik farklılıklar bazal laminaadaki yaralanma ve intraluminal fibrozisin şiddeti ile ilişkilidir. İdiyopatik hipereozinofilik sendromda akciğeri de içeren pekçok organda yıkıcı eozinofil infiltrasyonu ve nekroz bulunur. Allerjik bronkopulmoner aspergilloziste temel olarak bronş ve bronşioller tutularak, eozinofili içeren mukoid tıkaçlar ile dilate olur (Resim 18). Histiosit, lenfositler ve çok sayıda eozinofillerden oluşan granülomlar ile doku invazyonu olmayan mantar hifleri bulunur^(49, 50). Bronkosentrik granülomatoziste etiyojisi değişse de bronşioller ve bronşlara lokalize granülomlar temel histolojik özelliktir (Resim 19)⁽⁵¹⁻⁵²⁾. Eozinofiller, nekrotizan vaskülit ise Churg-Strauss sendromunun temel histolojik kriterleridir⁽⁵³⁾. Langerhans hücreli histiositozis küçük hava yollarında Langerhans hücrelerinin nodüler toplanması ile oluşan pekçok olgunun etiyojisinde sigaranın bulunduğu nadir bir interstiyel akciğer hastalığıdır. Eozinofilik akciğer hastalıkları arasında yer alması da Langerhans hücrelerine eozinofil infiltrasyonunun eşlik etmesi önemli bir histolojik özelliği-

Tablo 7. Eozinofil infiltrasyonu içeren interstisyel akciğer hastalıkları.

Basit pulmoner eozinofili
Akut eozinofilik pnömoni
Kronik eozinofilik pnömoni
Churg-Strauss Sendromu
Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
Bronkosentrik granülomatozis
Eozinofilik bronşiolit
Hipereozinofilik sendrom
İlaçlar, parazitler, toksik maddeler, radyasyon, fungus ve mikobakteri enfeksiyonu
Pulmoner eozinofili yapabilecek interstisyel akciğer hastalıkları (kriptojenik organize pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, idiyopatik pulmoner fibrozis, Langerhans hücreli histiositozis, sarkoidozis)
Maligniteler
Bağ dokusu hastalıkları (Romatoid artrit, Sjögren Sendromu)

Resim 19. Bronkosentrik granülomatoziste bronşiolle ve bronşlara lokalize granülomlar.**Resim 20. A. Langerhans hücreleri ve eozinofil infiltrasyonu B. Langerhans hücrelerinde CD1a pozitifliği.**

dir. Langerhans hücrelerinin s100 protein ve CD1a pozitif olması tanısal sellüler alanların saptanmasında yardımcıdır (Resim 20)⁽⁵⁴⁾.

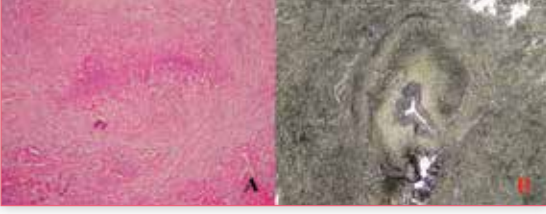
Vasküler değişiklikler ve nekroz

Vaskülit, tromboemboli, pulmoner hipertansiyon, trombotik mikroangiopati, diffüz alveoler hemoraji, kapiller hemanjiomatozis, pulmoner venöz tıkaçıcı hastalık interstisyel akciğer hastalığı tanısı ile yapılan akciğer biyopsilerinde karşılaşılabileceğimiz vasküler histopatolojik değişikliklerdir. Pulmoner vaskülit pulmoner kan damarlarının inflamasyon ve nekrozu ile karakterlidir. Pulmoner vasküler yapıların tümünü arterleri, venleri ve kapillerleri de tutulabilirse de sıklıkla kapillerler tutulur. Vaskülit genellikle kan hücrelerinin alveol boşlukları içine sızması ile olan alveoler hemoraji bulguları ve nekroz ile beraberdir. Kapillerlerin bazal membranının zedelenmesi kan hücrelerinin alveol içine sızmasını kolaylaştırır. Özellikle Wegener granülomatozisinde hem arterlerin hemde venlerin duvarını parçalayan inflamasyon, kapillerit, granülomlar, bazofilik nekroz ve hemoraji tanısal histopatolojik bulgulardır (Resim 21)⁽⁵⁵⁾. Nekrotizan sarkoid granülomu, Churg-Strauss sendromu ve Goodpasture sendromunda da benzer histopatolojik değişiklikler izlenmektedir. Nadir olarak Sjögren sendromu Wegener granülomatozisin akciğer tutulumu ile beraber görülebilir⁽⁵⁶⁾. UIP paterni içeren akciğer fibrozisinde perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor pozitif vaskülit içeren olgular mevcuttur⁽⁵⁷⁾. IgG4 pozitif plazma hücreleri ile infiltre vasküler yapılar ve fibrozis bulunduran olgular yeni bir antite olarak tariflenmiştir⁽⁵⁸⁾.

Diffüz alveoler hemorajide akciğer spesmenlerinde parankimde taze kanama, alveollerde fibrin ve makrofaq depolanması izlenir. Yoğun makrofaq depolanması deskuamatif interstisyel pnömoniyeye benzer görünüm oluşturabilir. Ancak İntraalveolar fibrin depolanması deskuamatif interstisyel pnömonide gözlenmemesi ayırıcı tanı için önemli bir bulgudur. Pigmente makrofaqlar sigara içenlerde izlense de, noktasal antrakoz pigmenti içerir. Hemosiderin ise daha kaba kahverengi pigment oluşturur. İtraalveolar fibrin organizasyonu organize pnömoni ile sonuçlanacaktır. Bu histopatolojik bulgular vaskülitlerin dışında mitral stenoz gibi kalp hastalıkları, IgA nefropatisi, kollajen vasküler hastalıklar, antifosfolipit sendromu, pulmoner venöz tıkaçıcı hastalık, ilaç reaksiyonları, HIV enfeksiyonu ve idiyopatik pulmoner hemosiderozis gibi çok çeşitli hastalıklarda izlenebileceği için etiyojisi ayrıntılı klinik, laboratuvar ve radyolojik incelemeler ile bulunabilecektir⁽⁵⁹⁾.

Nekrozun özellikleri tanı için önemlidir. Bazofilik nekroz vaskülitini düşündürürken, iskemik nekroz tromboemboli ve iskemiye düşündürcektir. Bazen Behçet Hastalığının tek bulgusu akciğerdeki iskemik nekroz ve tromboemboli olabilir⁽⁶⁰⁾. Enfeksiyon ve malignitelerde de nekroz gözlenebilir.

Resim 21. Wegener granülomatozisinde A. Damar duvarını parçalayan inflamasyon, granülomlar, bazofilik nekroz B. Verhoff elastika boyasında damar duvarında parçalanmış elastik membran.



Trombotik mikroanjyopati ise metastatik tümörlerde gözlenebilen pulmoner hipertansiyona yol açan, klinik olarak interstisyel akciğer hastalığını taklit edebilecek vasküler değişikliklerdir. Temel histopatolojik değişiklik vasküler endotelial hücre proliferasyonu ve fibrozistir⁽⁶¹⁾.

Pulmoner venöz tıkaçıcı hastalık ve pulmoner kapiller hemanjiyomatozis pulmoner hipertansiyon kliniği oluşturan nadir idiyopatik hastalıklardır. Pulmoner venöz tıkaçıcı hastalık pulmoner venlerin intimal fibrozisle daralması ve tıkanması sonucu oluşur. İnterlobüler büyük çaplı venlerden postkapiller venüller kadar değişik çapta tüm çaplarda venler tutulabilir. Önce intimal fibrozis ile venler daralır ve sonra gevşek ödemli ve hiposellüler ya da dens kollajenden zengin doku ile tıkanır. İntimal fibrozis rekanalize olabilir. Histolojik olarak interlobüler septa, akciğer parankimi ve pulmoner arterlerde değişiklik oluşur. İnterlobüler septa ödemli olup dilate lenfatik boşluklar içerir. Etkilenen veni içeren septanın komşuluğunda venöz infarktlar oluşur. Parankimde alveoler kapiller dilatasyon tabloya eşlik eder. Kronik pasif konjesyona sekonder interstisyel fibrozis, hemoraji ve intraalveoler hemosiderin yüklü makrofajlar gözlenir. Pulmoner kapiller hemanjiomatozis; alveol duvarlarında kapiller proliferasyonu duşan nadir bir hastalıktır. Erken lezyonlarda alveol duvarlarda birkaç kapillerden oluşan sıralar gözlenirken, lezyonlar ilerledikçe nodüller ve sırt sırta vermiş kapillerlerden oluşmaktadır⁽⁶²⁾. Literatürde sadece alveol ve bronşiol duvarlarını infiltrate eden, ancak vasküler yapıları infiltrate etmeyen pulmoner hipertansiyona yol açamayan radyolojik olarak buzlu cam oluşturan histolojik olarak kapiller hemanjiyomatozise benzer olgular da mevcuttur⁽⁶³⁻⁶⁴⁾.

Granülomatöz inflamasyon içeren interstisyel akciğer hastalıkları

Granülomatöz hastalıklar; interstisyel akciğer hastalığı kliniği ile ortaya çıkabilir. Granülomların morfolojik özellikleri ve dağılımı etiyojisi konusunda ipucu verecektir. Özellikle sakoidozda bronkovasküler yapılar çevresinde dağılan nonnekrotizan hyalinize bağ dokusu ile

çevrelenmiş granülomlar izlenir. Oysa enfeksiyöz olanlarda birbiri ile birleşme eğilimi gösteren nekrotizan granülomlar bulunmaktadır⁽⁶⁵⁾. Granüloamatöz iltihabi olayla vaskülitin ve nekrozun birarada bulunması Wegener granüloamatoziste gözlenmektedir. Lenfositik interstisyel pnömoni paterni içine yerleşmiş iyi gelişmemiş, daha çok yabancı cisim gibi multinükleer dev hücreler ise hipersensitivite pnömonisinde gözlenir⁽⁶⁶⁾. Bazen UIP'de de granülom gözlenebilmektedir. Ayrıca IPF'li hastalarda normal popülasyona göre 5 kez artmış tüberküloz riski vardır. Yapılan çalışmalarda IPF'li hastaların %4,4'ünde tüberküloz, %2'sinde ise tüberküloz dışında mikobakteri infeksiyonu tespit edilmiştir⁽⁶⁷⁾. Bu nedenle açık akciğer biyopsilerinde granülom tespit edilmesi her zaman IPF tanısı konulmasına engel değildir. Ayrıca son devre sarkoidoz; histolojik olarak fibrotik olması nedeniyle UIP'yi taklit eder. Ancak sarkoidozda skar alanları içinde dev hücreler ve küçük makrofaj toplulukları bulunmakta olup, bal peteği alanları santral yerleşimli ve belirgin bronşiektazi ile beraber gözlenir⁽⁶⁸⁾.

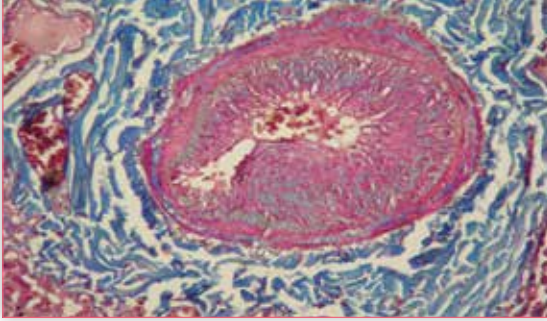
Yapısal bozulmanın şiddeti ve minimal histopatolojik değişiklikler içeren interstisyel akciğer hastalıkları

İnterstisyel akciğer hastalıklarının ilk histopatolojik bulgusu normal histolojik yapının bozulmasıdır. Bozulmanın yaygınlığı ve şiddeti önemlidir. Normal ve yapısal bozulmanın olduğu alanların bir arada bulunması yama tarzında tutulum UIP'in temel özelliklerinden biridir. Oysa COP, NSIP, DIP, sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ve kollajen vasküler hastalıklara bağlı tutulumlar daha diffüz olma eğilimindedir. Yapısal bozulmaya plevranın katılması özellikle kollajen vasküler hastalıklar, plöroparankimal fibroelastozis ve asbestozis sık rastlanan bir bulgu iken UIP'de plevra tutulmaz. Bazen çok belirgin bir yapısal bozulma ile karşılaşılabilir. Minimal değişiklikler olduğunda her artere aynı çapta bronşiolün eşlik edip etmediği araştırılmalıdır. Çünkü küçük hava yolu hastalığı olan bronşiolitis obliteransın tek histopatolojik bulgusu bu olabilir. Ayrıca interstisyum normal olduğunda vasküler yapılar pulmoner hipertansiyon açısından incelenmelidir. Pulmoner arterlerde belirgin medial hipertrofi ve sellüler intimal kalınlaşma pulmoner hipertansiyon için uyarıcı olmalıdır (Resim 22). Pulmoner ödem de minimal histolojik değişiklik vardır. Bütün bu olasılıkların yanı sıra örnekleme hatası da olabilir⁽³⁾.

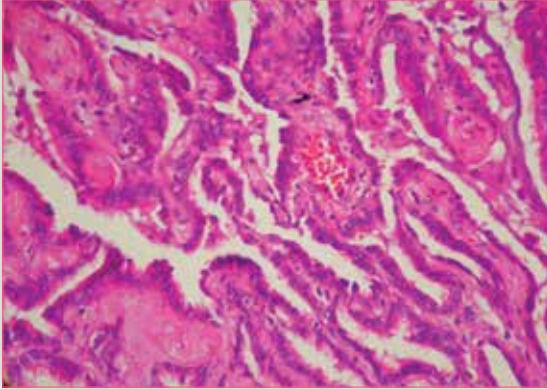
Epitelial değişiklikler

Peribronşioler metaplazi; fibrozise bağlı bronşioler ve peribronşioler yaralanma sonucu oluşan nonspesifik bir reaksiyondur. Peribronşioler alveol duvarlar boyunca bronşioler epitelin proliferasyonu Lambert kanalları boyunca bronşiol mukozası ile devam eder (Re-

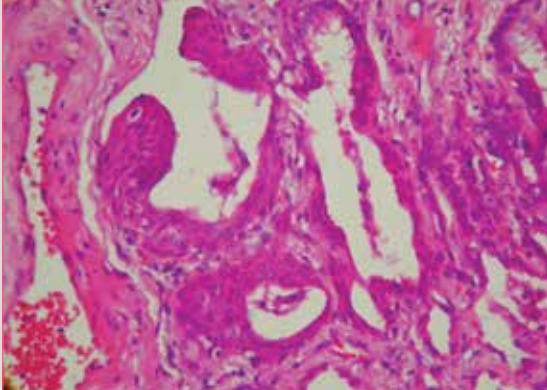
Resim 22. Pulmoner hipertansiyonda trikrom boyasında intimal kalınlaşma izlenmektedir.



Resim 23. Peribronşiyolar metaplazi.



Resim 24. Bal peteği alanlarında kistleri döşeyen metaplastik epitel.



sim 23). Bu histopatolojik bulgu UIP, NSIP, DIP, HP gibi interstisyel akciğer hastalıklarına eşlik edebilir. Bazı interstisyel akciğer hastalarında baskın histopatolojik bulgu olabilir. Bazı otörler bu tabloyu ayrı bir interstisyel pnömoni tipi olarak tarif etmişlerdir⁽⁶⁹⁾.

Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi; tümörlet ve karsinoid tümörler için öncül lezyon olarak tariflenmiştir. Pulmoner nöroendokrin hücrelerden salınan peptidler fibroblastları, bronkokostrüksiyonu ve hava yollarındaki hücrelerin kemotaksisini stimüle

eder. Bütün bu olaylar peribronşiyolar ve interstisyel fibrozise yolaçar. Histolojik olarak bronşiyol ve bronşiyolar epitelde bazal membranı aşmayan, nöroendokrin belirteçleri pozitif olan hücre proliferasyonu izlenir. Bazı olgular konstrüktif bronşiyolit oluşturur⁽⁷⁰⁾.

Bal peteği alanları metaplastik epitel dşelidir. Bu alanlar maligniteler için öncül lezyon oluşturabilir. İnterstisyel pnömonilerle beraber malignite gözlenebilir (Resim 24). Özellikle perifer ve alt loblarda sıklıkla tümör gözlenmektedir. En sık skuamöz hücreli karsinom izlenmektedir. Bu nedenle açık akciğer biyopsileri makroskopik olarak incelenirken nodüler ve sert alanlar ayrı kodlarla örneklenmelidir. Peribronşiyolar metaplazi alanlarının histolojik olarak lepidik paternde adenokarsinomları taklit edebileceği akıldta bulundurulmalıdır⁽⁷¹⁾.

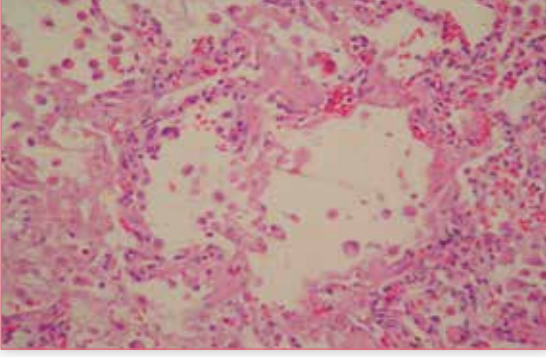
Bronşiyolar değişiklikler

Çapı 3 milimetrenin altında olan küçük bronşlar, bronşiyoller ve respiratuar bronşiyoller küçük hava yollarını oluşturur. Bronşiyolar değişiklikler siktir ve genellikle nonspesifiktir. Bu nedenle histolojik değişiklikler temel alınarak etioloji ve patogenez konusunda yorum yapılamaz. Bronşiyolar değişiklikler astım ve sigara içilmesi, kronik bronşit ve amfizem ile beraber olabilir. Bronşiyoller boyunca mukoza ilişkili lenfoid dokunun hiperplazi olan folliküler bronşiyolit ve köpüksü makrofajların eşlik ettiği panbronşiyolit; sellüler bronşiyoliti oluşturmaktadır. İntraluminal Masson cisimleri içeren bronşiyolit obliterans, fibröz bağ dokusu ile lümeni daralmış olan konstrüktif bronşiyolit diğer bronşiyolit histopatolojik tiplerini oluşturur⁽⁷²⁾. Kollajen vasküler hastalıklar, kemik iliği transplantasyonu ve inflamatuvar barsak hastalıklarında da bronşiyolar değişiklikler oluşur. Bu nedenle klinik ve radyolojik korelasyon tanı için önemlidir⁽⁷³⁾. İnterstisyel akciğer hastalıkları ile beraber olan bronşiyol tutulumun olduğu hastalıklardan biri olan hava yolu merkezli, interstisyel akciğer hastalığı proksimal dağılım gösterir⁽⁷⁴⁾.

Kistik değişiklikler

Akciğer kistleri içi hava ile dolu ince duvarlı yapılarıdır. Özellikle açık akciğer biyopsilerinin makroskopik incelemesinde kist olup olmadığı ve sayısı not edilmelidir. Multiple intrapulmoner kistlerin varlığı kistik akciğer hastalığı olarak ifade edilir. Pekçok durum akciğer kistlerini taklit eder. Özellikle kaviteler, amfizem, bronşiektazi, balpeteği, akciğer kistlerini taklit eder. Bu nedenle uygun tanı için multidisipliner yaklaşım gereklidir. Lenfanjiyoleiomyomatozis, pulmoner Langerhans hücreli histiositozis, lenfoid interstisyel pnömoni akciğerde yaygın kistoluşumu ile sonuçlanabilir^(75, 76).

Resim 25. UIP'de akut alevlenmede alveollerin iç yüzündeki hyalen membranlar içeren diffüz alveoler zedelenme.



İnterstiyel akciğer hastalıklarında akut atak ve prognozla ilişkili histopatolojik bulgular

IPF'li hastaların açık akciğer biyopsileri sadece tanıyı sağlamaz, aynı zamanda prognozla ilişkili belirteçler için de iyi bir kaynaktır. Fibroblastik odakların sayısı, rejeneratif hiperplastik ya da metaplastik alveoler epitelyum bazı çalışmalarda prognozla ilişkili bulunmuştur. Özellikle fibroblast sayısına odaklanmış çalışmalarda fibroblastik odak skorunda artış mortaliteyi artırmaktadır⁽⁷⁷⁾. Ancak fibroblastik odak sayısında artış akut alevlenmeler için bir gösterge değildir⁽⁷⁸⁾. Ekstrasellüler matriks proteinlerinin ve tenascin-C'nin IPF'li hastalarda immünohistokimyasal olarak tespiti yaşam süresinin kısalması ile beraberdir⁽⁷⁹⁾. Özellikle sellüler NSIP, RB-ILD, DIP, subakut sellüler hipersensitivite pnömonisi, sellüler pnömoni ve kollajen vasküler hastalıklar, sellüler ilaç reaksiyonları iyi prognozludur⁽⁸⁰⁾.

IPF'li hastaların akut alevlenmelerinde yapılan açık akciğer biyopsilerinde yalnızca tipik UIP paterni gözlenmez; sıklıkla diffüz alveoler yaralanma daha az sıklıkla da organize pnömoni paterni izlenmektedir (Resim 25). Diffüz alveoler yaralanma paterni yaygın olabileceği gibi fokal bir bulgu da olabilir⁽⁸¹⁾. Kapillerit ve yaygın hemoraji de bulunabilir⁽⁸²⁾. Bazı IPF'li hastalarda akut alevlenme kliniği başlangıç bulgusu olabilir⁽⁸³⁾. IPF dışındaki diğer fibrotik interstiyel pnömonilerde de diffüz alveoler yaralanma ve organize pnömoni paterni akut alevlenmelerde izlenmektedir⁽⁸⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Aydoğdu K, Fındık G, Kaya S, et al. İnterstiyel akciğer hastalıklarının tanısı için akciğer biyopsisi almada videotorakoskopi ve torakotominin karşılaştırılması. *Turk Toraks Derg* 2013; 14: 59-63.
2. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Schland MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse paranchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 407-23.

3. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J Clin Pathol* 2009; 62: 387-401.
4. 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.
5. 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; 183: 788-824.
6. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008; 39: 1275-94.
7. Kurt ÖK, Uçar N, Alpar SM, et al. A comparison of histopathological appearance with radiological characteristics of usual interstitial pneumonia. *Abant Me J* 2014; 3: 43-9.
8. Smith M, Dalurzo M, Panse P, Parish J, Leslie K. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies. Clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J Clin Pathol* 2013; 66: 896-903.
9. Leslie KO, Cool CD, Sporn TA, et al. Familial idiopathic interstitial pneumonia: histopathology and survival in 30 patients. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1366-76.
10. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med* 2012; 2012: 808260.
11. 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.
12. Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008; 53: 707-14.
13. Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF), pathogenesis and treatment of usual interstitial pneumonia (UIP), and transbronchial biopsy in UIP. *Mod Pathol* 2012; 25 Suppl 1: 68-78.
14. 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.
15. Churg A, Myers J, Suarez T, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 62-8.
16. Mark EJ, Ruangchira-urai R. Bronchiolitis interstitial pneumonitis: a pathologic study of 31 lung biopsies with features intermediate between bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and usual interstitial pneumonitis, with clinical correlation. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12: 171-80.
17. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol* 2002; 15: 1148-53.

18. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272-85.
19. Myers JL, Katzenstein AL. Fibroblasts in focus. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 623-4.
20. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Sharma D, Weibel SB, Kane GC. Clinical and radiologic distinctions between secondary bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Care* 2009; 54: 1028-32.
21. Kinoshita Y, Sakamoto A, Hidaka K. Organizing pneumonia preceding rheumatoid arthritis. *Case Rep Pulmonol* 2014; 2014: 758619.
22. Kadota T, Shimizu K, Tsurushige C, et al. Organizing pneumonia complicated by cyst and pneumothorax formation. *Intern Med* 2012; 51: 3155-8.
23. Nishino M, Mathai SK, Schoenfeld D, Digumarthy SR, Kradin RL. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2014; 45: 342-51.
24. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochoico 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.
25. López-Cuenca S, Morales-García S, Martín-Hita A, Frutos-Vivar F, Fernández-Segoviano P, Esteban A. Severe acute respiratory failure secondary to acute fibrinous and organizing pneumonia requiring mechanical ventilation: a case report and literature review. *Respir Care* 2012; 57: 1337-41.
26. Tzouveleki A, Koutsopoulos A, Oikonomou A, et al. Acute fibrinous and organising pneumonia: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2009; 3: 74.
27. 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.
28. Jeon YD, Hong HC, Joh JS, et al. A case of asymptomatic, localized, and idiopathic diffuse alveolar damage. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012; 72: 386-9.
29. McCormack FX, Travis WD, Colby TV, Henske EP, Moss J. D. Lymphangiomyomatosis: calling it what it is: a low-grade, destructive, metastasizing neoplasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1210-2.
30. Von der Thüsen JH. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its Pathological Characteristics. *Curr Respir Med Rev* 2013; 9: 238-47.
31. Wick MR, Kendall TJ, Ritter JH. Asbestosis: demonstration of distinctive interstitial fibroelastosis a pilot study. *Annals of Diagnostic Pathology* 2009; 13: 297-302.
32. Tazelaar HD, Wright JL, Churg A. Desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2011; 58: 509-16.
33. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004; 45: 275-82.
34. Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol* 2006; 19: 1474-9.
35. Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 322-9.
36. Tian X, Yi ES, Ryu JH. Lymphocytic interstitial pneumonia and other benign lymphoid disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 450-61.
37. Larsen BT, Colby TV. Update for pathologists on idiopathic interstitial pneumonias. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1234-41.
38. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics* 2009; 29: 73-87.
39. 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.
40. Churg A, Sin DD, Everett D, Brown K, Cool C. Pathologic patterns and survival in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1765-70.
41. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis. *Histopathology*. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 199-203.
42. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 440-54.
43. Herbst JB, Myers JL. Hypersensitivity pneumonia. Role of surgical lung biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 889-95.
44. Schneider F, Gruden J, Tazelaar HD, Leslie KO. Pleuropulmonary pathology in patients with rheumatic disease. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 1242-52.
45. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. *Mt Sinai J Med* 2009; 76: 2-23.
46. Saketkoo LA, Mittoo S, Huscher D, et al. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax* 2014; 69: 428-36.
47. Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 649-60.
48. Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol* 2009; 35: 561-73.
49. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 2007; 27: 617-3.
50. Turay ÜY, Ergün P, Biber Ç, et al. Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis ve Kronik Eozinofilik Pnömoni: İki Olgu Nedeniyle Kronik Eozinofilik Akciğer Hastalıkları. *Solum* 2002; 4: 45-50.
51. van der Klooster JM, Nurmohamed LA, van Kaam NA. Bronchocentric granulomatosis associated with influenza-A virus infection. *Respiration* 2004; 71: 412-6.
52. Pelit A, Yurdakul A, Canbakan SÖ, Demirağ F, Başer Y. Bronkosentrik Granülomatosis (Bir Olgu Nedeniyle). *Solum Hastalıkları* 1998; 9: 195-9.

53. Yousem SA. Eosinophilic pneumonia-like areas in idiopathic usual interstitial pneumonia. *Mod Pathol* 2000; 13: 1280-4.
54. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 16.
55. Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 31: 587-600.
56. Yazisiz V, Ozbudak IH, Nizam I, et al. A case of primary Sjögren's syndrome with pulmonary-limited Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1235-8.
57. Shields O, Shah A, Mann B. Pyrexia of unknown origin and pulmonary fibrosis as a presentation of MPO-ANCA associated vasculitis. *BMJ Case Rep* 2011; pii: bcr0120113692.
58. Yamashita K, Haga H, Kobashi Y, Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Manabe T. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmatic vasculitis and interstitial fibrosis. Report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1620-6.
59. Tzouveleakis A, Ntoliou P, Oikonomou A, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: A case report and review of the literature. *Case Rep Med* 2012; 2012: 267857.
60. Zhang X, Dai H, Ma Z, Yang Y, Liu Y. Pulmonary involvement in patients with Behçet's Disease: Report of fifteen cases. *Clin Respir J* 2014. Epub ahead of print.
61. Demirag F, Cakir E, Yazici U, Tastepe I. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy from metastatic epithelioid angiosarcoma. *J Thorac Dis* 2013; 5: E107-11.
62. Frazier AA, Franks TJ, Mohammed TH, Ozbudak IH, Galvin JR. From the archives of the AFIP pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *RadioGraphics* 2007; 27: 867-82.
63. Umezue H, Natio M, Yagisawa K, Hattori A, Aizawa Y. An autopsy case of pulmonary capillary hemangiomatosis without evidence of pulmonary hypertension. *Virchows Arch* 2001; 439: 586-92.
64. Kadowaki T, Yano S, Kobayashi K, Araki K, Tokushima T, Yamadori I. Pulmonary capillary hemangiomatosis-like foci detected by high resolution computed tomography. *Inter Med* 2010; 49: 175-8.
65. El-Zammar OA, Katzenstein AL. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology* 2007; 50: 289-310.
66. Popper HH. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 32-46.
67. Park SW, Song JW, Shim TS, et al. Mycobacterial pulmonary infections in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Korean Med* 2012; 27: 896-900.
68. Xu L, Kligerman S, Burke A. End-stage sarcoid lung disease is distinct usual interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 593-600.
69. Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 948-54.
70. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA, Colby TV, Patel BM, Mookadam F. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 8-16.
71. Archontogeorgis K, Steiropoulos P, Tzouveleakis A, Nena E, Bouros D. Lung cancer and interstitial lung diseases: a systematic review. *Pulm Med* 2012; 2012: 315918.
72. Couture C, Colby TV. Histopathology of bronchiolar disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 489-98.
73. Allen TC. Pathology of small airways disease. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 702-18.
74. Cordeiro CR. Airway involvement in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 337-41.
75. Koo HK, Yoo CG. Multiple cystic lung disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013; 74: 97-103.
76. Cosgrove GP, Frankel SK, Brown KK. Challenges in pulmonary fibrosis. 3: Cystic lung disease. *Thorax* 2007; 62: 820-9.
77. Nicholson AG, Fulford LG, Colby T, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 173-7.
78. Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U, Pääkkö P, Kinnula VL, Kaarteenaho-Wiik R. Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2006; 61: 1091-5.
79. Kaarteenaho-Wiik R, Tani T, Sormunen R, Soini Y, Virtanen I, Pääkkö P. Tenascin immunoreactivity as a prognostic marker in usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 511-8.
80. Churg A, Müller NL. Cellular vs fibrosing interstitial pneumonias and prognosis: a practical classification of the idiopathic interstitial pneumonias and pathologically/radiologically similar conditions. *Chest* 2006; 130: 1566-70.
81. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005; 128: 3310-5.
82. Bhatti H, Girdhar A, Usman F, Cury J, Bajwa A. Approach to acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Med* 2013; 8: 71-7.
83. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Ono K, Hasegawa Y, Kitaichi M. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as the initial presentation of the disease. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 129-32.
84. Churg A, Müller NL, Silva IS, Wright JL. Acute exacerbation (Acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 227-84.