

Kriptojenik Fibrozan Alveolitis (Olgu Sunumu)

CRYPTOGENIC FIBROSING ALVEOLITIS (CASE REPORT)

Figen ÖZTÜRK*, Tahir PATIROĞLU**, Mustafa KÖSEM***, Mustafa KENDİRCİ

* Yrd.Doç.Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,

** Prof.Dr.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,

*** Uz Dr.Gireun Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü,

**** Yrd. Doç. Dr. Erciye* Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, KAYSERİ

ÖZET

Kripto/enik fibrozan alveolii (KFA) genellikle erişkinlerde görülen nadiren çocuklarda rastlanılan interstisyel inflamatuvar akciğer hastalığıdır. Biyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, viral enfeksiyonlar ya da immun sistemi ilgilendiren bozukluklar sonucu olabileceği bildirilmektedir. Hastalar öksürük, solunum sıkıntısı, santral siyanoz şikayetleri ile başvururlar. Histolojik olarak atveol septumlarında kalınlaşma, fibrozis ve tip 2 pnositlerde artma ile karakterizedir. Prognozu değişken olup, genellikle kötü ve fatal seyidi bir hastalıktır.

Bu makalede çocuklarda nadir görülmesi nedeniyle 10 yaşında bir erkek çocukta teşhis edilen bir KFA vakasını sunarak literatür bilgilerini gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, Kriptojenik fibrozan alveolitis

T Klin Pediatr 1995, 4:24-27

SUMMARY

Cryptogenic fibrosing alveolitis is an interstitial inflammatory lung disease usually seen in adults and rarely in children. Although etiology is unknown, it is informed that viral infection and immunologic disorders might play role. The patients present with dyspnea, cough and central cyanosis. Histologically there is thickening of alveolar septae, different degrees of fibrosis and proliferation of type II cells. Prognosis is variable, but usually progressive and a fatal disease.

In this paper we presented a case of 10 years old boy with cryptogenic fibrosing alveolitis as it is a rare condition and reviewed the literature.

Key Words: Childhood, Cryptogenic fibrosing alveolitis

T Klin J Pediatr 1995, 4:24-27

ilk defa 1935 yılında Hamman ve Rich tarafından akut diffüz interstisyel fibrozis olarak tarif edilen klinikopatolojik antite 1970'te Scadding tarafından KFA olarak isimlendirildi (1). Erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte çocukluk yaş grubunda da rastlanır (2-6), Hastalar genellikle öksürük, ekzersizle solunum sıkıntısı, siyanoz ve parmaklarda çomaklaşma şikayeti ile başvururlar (2,3,5,8). Etiyolojisinde viral hastalıklar ve immun sistemi ilgilendiren bozukluklar bildirilmekle birlikte (2-4,8), kesin bir etyolojik faktör gösterilememiştir (3-8). Restriktif tipte akciğer hasarı (5,6), grafilerde retiküler, retikülonodüler veya buzlu cam görünümü izlenir (2,3,5,8), Akciğerlerde interstisyel fibrozise yol açan ve etiyojisi belirlenmiş hastalıklardan ayrılması gereken KFA çocuklarda ender rastlanması nedeniyle sunuldu.

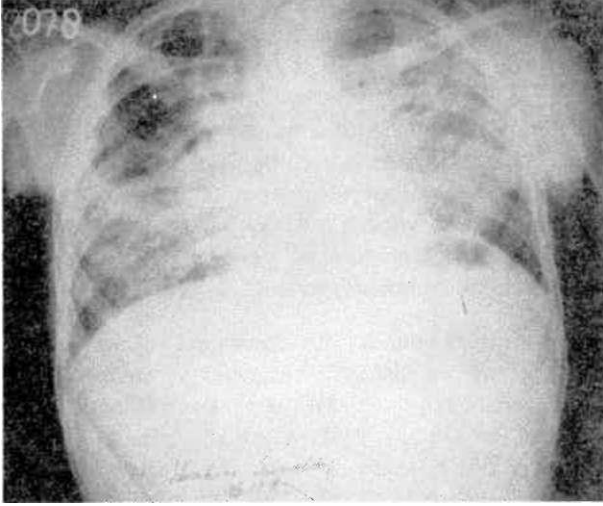
Geliş Tarihi: 14.6.1994

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Figen ÖZTÜRK
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji ABD, Meilikgazi/KAYSERİ

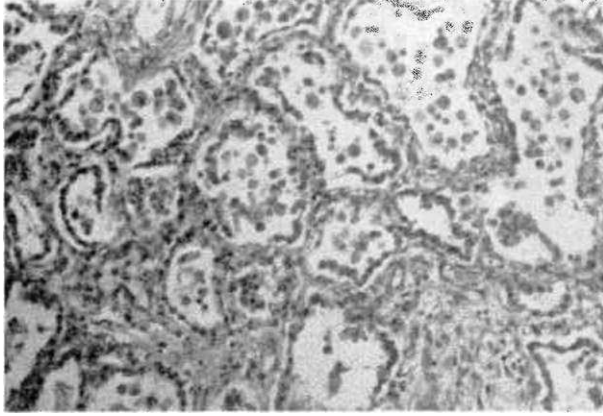
OLGU SUNUMU

10 yaşında erkek hasta 27.11.1992 tarihinde öksürük, ateş, morarma ve solunum sıkıntısı nedeniyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Arşivim Dalı'na getirildi. Öyküsünden yakınmalarının bir ay önce başladığı, prömoni ve kalp yetmezliği teşhislerimle çeşitli tedaviler aldığı, ancak durumunda düzelme olmaması nedeniyle hastanemize sevk edildiği, özgeçmişinden 1.5 yaşından beri çeşitli aralıklarla akciğer enfeksiyonu ve orta kulak iltihabı nedeniyle tedavi edildiği öğrenildi. Soygeçmişinden hastanın hastanemize kabulünden bir hafta önce 8 yaşındaki erkek kardeşinin kızamık sonu bronkopnömoni tanısıyla hastaneye yatırıldığı, ancak aynı gün içinde öldüğü ve vakanın postmortem akciğer biyopsisine dev hücreli pnömoni tanısı verildiği öğrenildi.

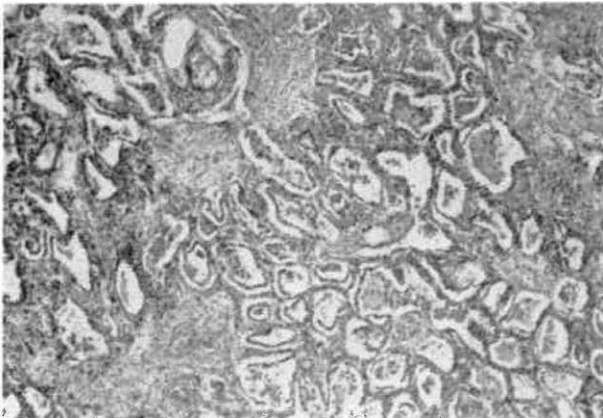
Fizik muayenede genel durumu kötü, takipneik (60/dk), taşikardik (140/ük). ağırlığı 22 kg (3 p). boyu 126 cm (3-10 p), solunum sıkıntısı ve santral siyanozu vardı. Burun kanatları ve yardımcı solunum kasları so-



Şekil 1. Vakanın akciğer orafısı.



Şekil 2. İnteraiveolar mesafelerde fibrozis, iitihabi hücre infiltrasyonu, tip II hücrelerde artış ve deskuame hücreler (HEX40).



Şekli 8. Akciğerlerde yaygın baipfeği görünümü (HEX20).

lunuma katılıyordu. Yaygın krepitan raileri olup, karaciğer kosta artında 6-7 cm ele geliyordu ve parmaklarında belirgin çomaklaşma vardı.

T Klin J Pvdiatr 1996, 4

Laboratuvar tetkiklerinden Hb: %11 g, BK: 3600/mm³, periferik yaymada lenfosit %48, parçalı %32, çomak %20, sedimentasyon: 80 mm/saat idi. Akciğer grafisinde yaygın retikülönodüler görünüm vardı (Şekil 1). BUN: 16 mg/dl, kreatinin: 0.5 mg/dl, AST: 8 U/L, ALT: 7 U/L, total protein/albumin: 5.9/2.2 gr/dl, mide suyunda ARB: (-) serum IgG: 3540 mg/dl, (N: 700-1830), IgA: 433 mg/dl (N: 73-187), IgM: 221 mg/dl (N: 65-206), serum demiri: 88 jg/dl, demir bağlama kapasitesi: 180 pg/dl, transferrin saturasyonu %49 idi. Alfa-1 antitripsin sonucu normal olarak geldi. Akciğer fonksiyon testleri hastanın genel durumunun devamlı bozuk seyretmesi nedeniyle yapılamadı. Kalp yetmezliği ve akciğer enfeksiyonu nedeniyle yatırılan hasta çeşitli destek tedavilerine cevap vermeyerek 1. günde solunum yetmezliği nedeniyle öldü. Vakaya Patoloji Anabilim Dalı tarafından sistemik tam otopsi yapıldı (Ot-34-92). Gros olarak kasettik görünümde, parmaklarda belirgin çomaklaşması dışında özellik görülmedi. Akciğerler makroskopik olarak solid görünümde, mikroskopik olarak normal yapının çoğu alanda ortadan kalktığı, interaiveolar mesafelerin genişlediği, septumların kalınlaştığı ve by mesafelerde bağ dokusunun arttığı görüldü. Bağ dokusu ile birlikte aiveol duvarında belirgin düz kas proliferasyonu, lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu izlendi. Bazı alanlarda düz kas ve bağ dokusu artımı aiveol iümeni içerisine de uzanıyordu. Aiveol duvarlarında tip II pnömositler prolifer ve lümenlerinde az sayıda alveoler makrofajlar vardı (Şekil 2). Bronsiol epitelleri yer yer dökülmüş ve bazılarının lümenlerinde polimorf nüveli lökositler mevcuttu. Tüm sahalarda belirgin bal peteği akciğeri görünümü mevcuttu (Şekil 3). Kesitlerden birinde bronşektaziye destekler histopatolojik bulgular vardı. Mevcut histopatolojik bulgularla vakaya "uniform idiyopatik pulmoner fibrozis" tanısı verildi. Diğer organlardan karaciğerin mikroskopik incelemesinde santral yağlanma, kalp kasında hipertrofiyi destekleyen bulgular görüldü.

TARTIŞMA

Kriptojenik fibrozan alveolitis ilk defa 1935 yılında Hamman ve Rich tarafından diffüz interstisyel fibrozis olarak tanımlanmış olup (1), ayrıca organize interstisyel pnömoni, idiyopatik pulmoner fibrozis, kronik interstisyel pnömonitis ve Hamman-Rich sendromu gibi isimlerle de bilinir (3,4,6). Günümüzde yaygın olarak kriptojenik ya da idiyopatik fibrozan alveolitis (KFA) terimi kullanılmaktadır (2,8).

KFA daha ziyade 40-70 yaşları arasında görülür (3-5), ancak çocukluk yaş grubunda da ender olarak bildirilmiştir (2-8). KFA, çevresel faktörler, kollajen-vasküler hastalıklar, sarkoidoz, kalıtsal hastalıklar, Çöliak hastalığı, Whipple hastalığı, histiositoz-X gibi bilinen se

beplere bağlı olarak gelişerek, bal peteği akciğer görünümüne yol açan diğer interstisyel pnömonilerden ayrılmalıdır (2,4-6). Etyoloji kesin olarak belirlenememiştir (3-6), familial otozomal dominant geçiş %5 vakada gösterilmiştir (3,4,6). Araştırmalarda HLA B12, HLA B7 ve HLA B8 olan kişilerde daha fazla KFA'ya rastlanıldığı saptanmıştır (4,6). Bazı vakaların ise viral bir enfeksiyonu izleyerek ortaya çıkması etyolojide viral enfeksiyonların önemine dikkat çekmiştir (2,6). Hamman ve Rich'in sundukları ilk orijinal vakanın akciğer bulgularının da viremi sonrası olduğu belirtilmiştir (1). KFA'in immün sistemi ilgilendiren bazı bozukluklardan kaynaklandığını gösteren araştırmalar da yayınlanmıştır (4-6). Bu hastaların alt solunum yollarında akciğer B-lenfositlerinden kaynaklanan immün kompleksler saptanmıştır. Akciğer lezyonu olan hastalarda akciğerlerde normal kişilere göre B lenfosit ve Ig seviyeleri çok daha yüksektir (4-6). Buna karşılık periferik kanda IgG ve B lenfositlerinin normal ya da hafif yüksek olması, aktif hastalığın lokal olarak üretilen anitokorlarla sahada bulunan antijenlerin birleşmesi ile oluşan immün komplekslerle oluştuğunu desteklemektedir (4,5). Olayı başlatan antijen henüz tanımlanmamakla birlikte (4,5), bunun alveol duvarındaki antijenik özellik taşıyan matris kısmı olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (4). Bizim olgumuzda da IgG ve IgA seviyelerinin normale göre daha yüksek olması, etyoloji de immün patogenezi destekleyen faktörlerden biridir.

KFA'de akciğerlerde izlenen morfolojik değişiklikler; interstisyel fibrosis, intraalveoler fibrosis, alveoler mesafelerin kapanması, interstisyel mesafede nötrofil lökosit, plazma hücresi, lenfosit, makrofaj ve eosinofil infiltrasyonudur (2-6). Olay alveolit olarak başlar (4,5), hastalık ilerledikçe iltihabı hücre infiltrasyonu, alveol yapılarında bozulma ve tip II pnömositlerde artma izlenir. İnterstisyel mesafede fibroblast, miyofibroblast, düz kas hücreleri artar (4,5,7). Kalınlaşmış septalarda özellikle tip I ve V kollajen artmış, tip III azalmıştır (4,5,7). Alveol içi mesafelerde görülen alveoler makrofajlar KFA'in deskuamatif interstisyel pnömoni ile aynı hastalığın farklı devreleri olduğunu destekleyen bulgularda biridir (2,4,5). Bizim olgumuz da izlediğimiz histopatolojik özellikler arasında bulunan belirgin intraalveoler düz kas ve bağ dokusu artımı, yoğun mikst tipte mononükleer hücre artımı, tip 2 pnömositlerde belirginleşme hastalığın ileri bir devresini temsil eden bulgulardır. Buna karşılık alveol lümenlerinde de az sayıda alveoler makrofaj bulunmasına karşın olgu aynı hastalığın farklı devrelerini oluşturan deskuamatif interstisyel pnömoniden daha ciddi histopatolojik bulguları ile ayrılıyordur.

KFA özellikle çocuklarda ağır seyrederek (2,3,6). Erkek kadın oranı erişkinde 2:1 iken bu oran çocuklarda eşittir (6). Hastalığın ilk semptomları eksersizle

artan dispne ve öksürüktür (2,3,5,6). Taşipne, santal siyanoz, fizik muayenede el ve ayak parmaklarında çomaklaşma aşırı kilo kaybı görülür (2,3,5,6,9). Akciğerlerde kuru raller alınır (3,5). Grafisinde hastalığın devrelerine göre buzlu cam, retiküller, retikülodümler görünüm izlenir (2,3,5,6,9). Bal peteği akciğerin gelişmesinden sonra, özellikle üst zonlarda kistik yapılar görülür (5,6). Kesin tanıya varabilmek için tomografi ve galyum 67 taramaları ve açık akciğer biyopsisi yapılır (2-6).

Restriktif tipte akciğer hastalığına yol açan KFA'de akciğer volümü, difüzyon kapasitesi ve akciğer kompliansı azalmıştır (4-6). Kan gazı analizlerinde arteriyel pO₂ düşüktür (4-6). KFA'de gaz alışverişinde sorun olmasına karşın polistemi görülmez (4). Bizim hastamızda kan gazları çalışılmadı ve hemoglobin değerleri de normaldi.

Hastalığın seyrinde sağ ventrikül yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişir (4-6). Fatal seyidi hastalıkta ölüm, genellikle hastalık başladıktan 2-6 yıl sonra meydana gelir (4,6). Ölüm sebebi sıklıkla üstüne binmiş bir akut bakteriyel enfeksiyon ve solunum yetmezliğidir (6). Olgumuzda da benzer şekilde üste binmiş bir bronkopnomoni ve kalp yetmezliği vardı ve ölüm sebebi solunum yetmezliği idi.

Hastalığın esas nedeni bilinmediğinden tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Hastalarda prednizon şeklinde kortikosteroid ve immünsupresifler kullanılmaktadır (2,5,6). Ayrıca aylık pulse metilprednizolon ve 10 mg/kg/gün hidroklorokin tedavisi de denmektedir (8,9). İlave bronkodilatatörler de kullanılmaktadır (9). Kortizon verilmesi ile röntgen ve tomografi bulguları düzeliyorsa tedaviye 6 ay-1 yıl devam edilir (6), ancak gelişme yoksa kortizon kesilerek azatiopirin, siklofosamid ve penisilamin gibi immünsupresifler denir (5,6,9). Prognozu herşeye rağmen kötü olan ve progresif seyreden KFA'da son zamanlarda total kalp-akciğer transplantasyonları belirli merkezlerde uygulanarak iyi sonuçlar elde edilmektedir (6).

KAYNAKLAR

1. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51:154-7 (Kaynak 1,3,4'ten alınmıştır).
2. Chetty A, Bhuyan UN, Mitra K, Roy S, Deorari A. Cryptogenic fibrosing alveolitis in children. *Ann Allergy* 1987; 58:336-40.
3. Çetinkaya F, Göçmen A, Hatun Ş, Çağlar M. Çocukluk çağında kriptojenik fibrozis alveolitis. *Yeni Tıp Dergisi* 1992; 9:51-3.

4. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard S, Hance AJ, Keogh AB. Interstitial lung diseases of unknown cause. Disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract first of two parts. *New Eng J Med* 1984; 310:154-66.
5. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976; 85:769-88.
6. Thurlbeck WM, Fleetham JA. Usual interstitial pneumonia (Cryptogenic or idiopathic fibrosing alveolitis), in: *Chernic V, Kendig EL eds. Kendig's disorders of the respiratory tract in children.* Philadelphia: WB Saunders Co, 1990: 480-5.
7. Madri JA, Furthmayr H. Collagen polymorphism in the lung. An immunochemical study of pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 1980; 11:353-66.
8. Kerem E, Bentur England S, Reisman J, O'Brodovich H, Bryan AC, Levison H. Sequential pulmonary function measurements during treatment of infantile chronic interstitial pneumonitis. *J Pediatr* 1992; 121:61-7.
9. Fan L, Mullen A LW, Brugman MS, Inscore S, Parks D, White CW. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr* 1992; 121:867-72.