

# Deskuamatif İnterstisiyel Pnömoni: Olgu Sunumu ve Sigara İlişkili İnterstisiyel Akciğer Hastalıklarının Kısa Derlemesi

## Desquamative Interstitial Pneumonia: Case Report and Brief Review of Smoking-Related Interstitial Lung Diseases

Dr. Mehtat ÜNLÜ,<sup>a</sup>  
Dr. Aydanur KARGI,<sup>a</sup>  
Dr. Duygu GÜREL,<sup>a</sup>  
Dr. Erkan YILMAZ,<sup>b</sup>  
Dr. Arif ÇİMRİN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Patoloji AD,  
<sup>b</sup>Radyodiagnostik AD,  
<sup>c</sup>Göğüs Hastalıkları AD,  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 13.09.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 18.01.2011

*Bu çalışma poster bildirisi olarak 19. Ulusal Patoloji kongresinde yer almıştır.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Mehtat ÜNLÜ  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji AD, İzmir  
TÜRKİYE, TURKEY  
Mehtat.unlu@deu.edu.tr

**ÖZET** Sigara ile ilişkili interstisiyel akciğer hastalıkları, nedeni net olarak açıklanmamış heterojen bir grup hastalıktır. İnterstisiyel akciğer hastalıkları içerisinde sigara ile en kuvvetli ilişki gösterenler respiratuar bronşiolit (RB), deskuamatif interstisiyel pnömoni (DİP) ve pulmoner Langerhans hücre histiyositozu (PLH) dur. Bunlardan idiyopatik interstisiyel pnömoniler kapsamında yer alan DİP ve RB'in usual interstisiyel pnömoni (UİP), lenfositik interstisiyel pnömoni (LİP), nonspesifik interstisiyel pnömoni (NSİP), kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve akut interstisiyel pnömoni (AİP) den oluşan diğer idiyopatik interstisiyel pnömonilerden ayırt edilmeleri gerekir. Burada klinik ve patolojik olarak DİP ile uyumlu olduğu düşünülen bir olgu sigara ile ilişkili interstisiyel akciğer hastalıklarının kısa bir özeti eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer hastalıkları, interstisyel; sigara içme

**ABSTRACT** Smoking-related interstitial lung diseases are a heterogeneous group of entities of unknown cause. The most important smoking-related interstitial lung diseases are respiratory bronchiolitis (RB), desquamative interstitial pneumonia (DIP), and Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis (PLH). RB and DIP, which are classified as idiopathic interstitial lung diseases must be differentiated from other idiopathic interstitial lung diseases, including usual interstitial pneumonia (UIP), lymphoid interstitial pneumonia (LIP), nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), cryptogenic organizing pneumonia (COP) and acute interstitial pneumonia (AIP). In this article, a case with clinical and pathological features compatible with DIP and a brief review of smoking related lung diseases are presented.

**Key Words:** Lung diseases, interstitial; smoking

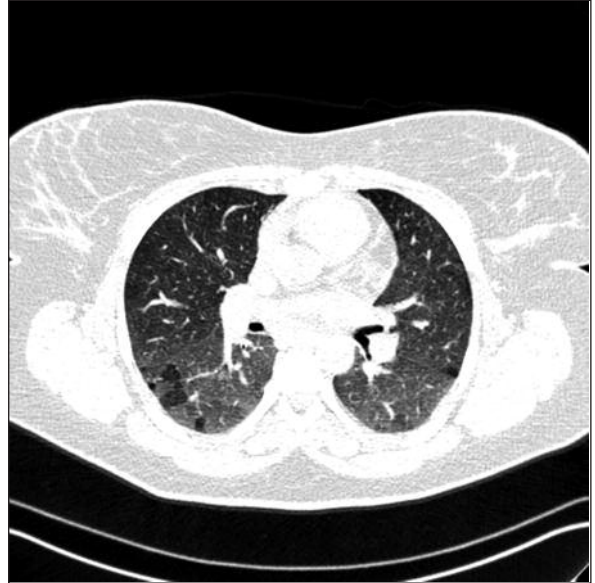
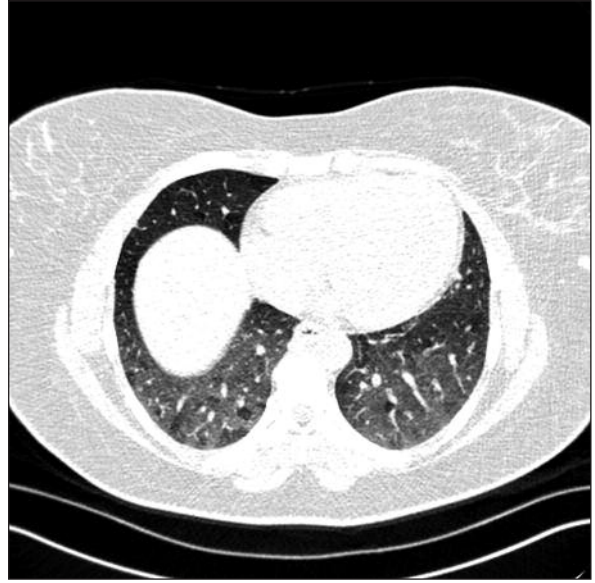
**Türkiye Klinikleri Arch Lung 2011;12(1):28-32**

Sigara ile ilişkisi kanıtlanmış bilinen akciğer hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), bronkojenik kanserler ve bazı interstisiyel akciğer hastalıkları (İAH) dır.<sup>1-3</sup> İAH, benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik belirtilerinden dolayı birlikte sınıflandırılan, sebebi bilinen ya da bilinmeyen 200 kadar antiteyi içeren heterojen parankimal hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar; dispne, gaz alışverişinde bozulmaya kadar gidebilen restriktif fonksiyonel bozulma ve diffüz, bilateral akciğer infiltratları ile karakterizedir. Histopatolojik incelemede, interstisiyel enflamasyon, fibrozis ve granümatöz enflamasyon gibi bulguların bir ya da birkaçı izlenebilir. Bilinen sebepler arasında organik ve inorganik partikül-

ler, gaz ve duman maruziyeti, kollajen vasküler hastalıklar, ilaçlar, radyasyon ve enfeksiyonlar vardır.<sup>4</sup> Sigara ile kuvvetli ilişkisinin bildirildiği interstisiyel akciğer hastalıkları; Pulmoner Langerhans hücre histiyositozu (PLH) ile idiyopatik interstisiyel akciğer hastalıkları grubunda yer alan deskuamatif interstisiyel pnömoni (DİP) ve respiratuvar bronşiyolitistir (RB).<sup>1-12</sup> Respiratuvar bronşiyolitistir (RB), RB-İAH ve DİP ayrı antiteler olarak tanımlanmakla birlikte; aynı histopatolojik hastalık spektrumunda yer aldıkları ve DİP'nin RB-İAH'nın ilerlemiş formu olduğu düşünülmektedir.

## OLGU SUNUMU

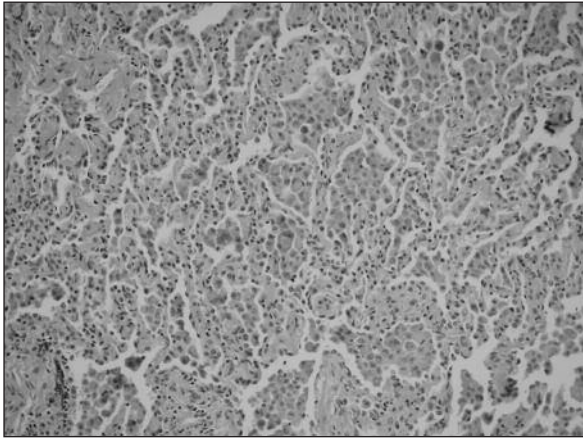
6 ay önce üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben başlayan kuru öksürük ve sırt ağrısı nedeni ile antibiyoterapi uygulanan 36 yaşında kadın hastanın 20 paket / 20 yıl sigara kullanım öyküsü vardı. Yakınmalarının düzelmemesi üzerine çekilen posterior-anterior (PA) akciğer (AC) grafisinde her iki AC alt zonlarda daha belirgin olmak üzere interstisiyel işaretlerde artış, toraks bilgisayarlı tomografide her iki akciğerde yaygın buzlu cam alanları izlendi (Resim 1). Bronkoalveoler lavajında (BAL) %98 makrofaj, %1 polimorf nüveli lökosit, %1 lenfosit izlendi. Hastadan video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) ile 5x2.5x0.8 cm boyutlarında akciğer biyopsisi alındı. Histolojik incelemede akciğer parankimasında; diffüz, alveol boşluklarını dolduran ve tabakalar oluşturan uniform görünümde makrofaj birikimi vardı. Makrofajların büyük kısmında, Prusya mavisi ile pozitif boyanan, ince, sitoplazmik granüler pigment görüldü (Resim 2 A, B). Ayrıca alveol septalarında fibröz kalınlaşma, birkaç odakta interstisiyumu genişleten lenfositik infiltrasyon, döşeyici epitelde kuboidal metaplazi izlendi (Resim 2 C, D). Nekroz, granüloamatöz iltahap, ya da vaskülit bulguları yoktu. Olguda tanımlanan değişiklikler deskuamatif interstisiyel pnömoni ile uyumlu bulundu. Hastaya; hastalığının sigara kullanımına bağlı olduğu, sigarayı bırakması halinde semptomlarının düzelebileceği anlatıldı ve sigara bırakma polikliniğine yönlendirildi. Sigarayı bırakması ve bir ay sonra kontrole gelmesi önerilen hasta kontrole gelerek takipten düştü.



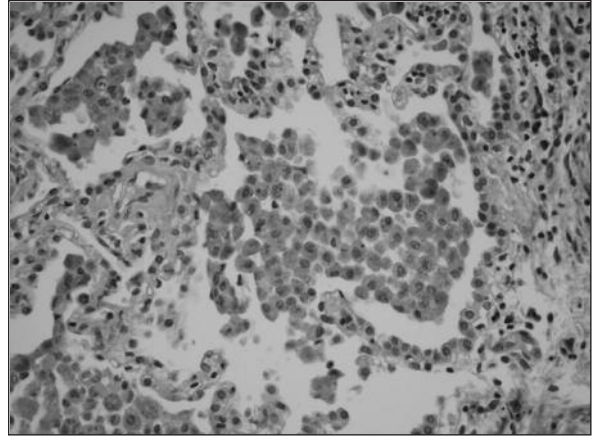
**RESİM 1:** HRCT A ve B; Her iki AC'de subplevral, orta ve alt zonlarda belirgin buzlu cam görünümü.

## TARTIŞMA

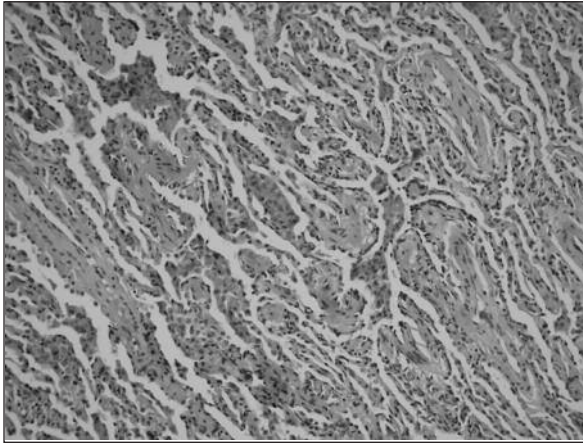
İnterstisiyel AC hastalıklarının etiolojisinde sigaranın önemli bir yer kazanması yakın tarihlerde olmuştur. Bu ilişkinin kurulmasında epidemiyolojik ve klinik çalışmalar deneysel çalışmalara göre daha önemli kanıtlar sağlamıştır. Niewoehner ve arkadaşları RB'yi 1974'te ilk kez genç sigara içicilerinde tanımlamışlardır. Fraig ve arkadaşları da sigara içicilerinin tümünde, son 5 yıl içinde sigarayı bırakanların ise %50'sinde RB tespit etmişlerdir.<sup>13</sup>



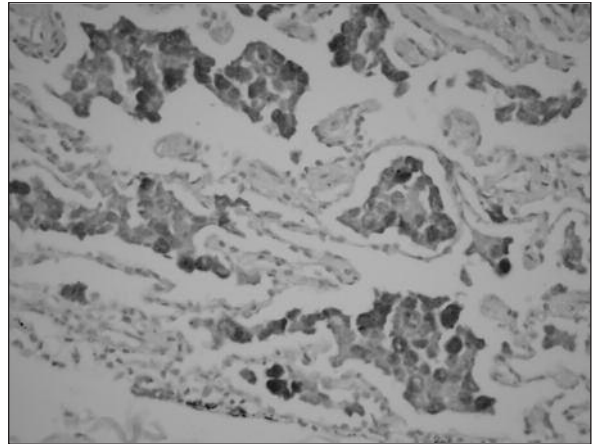
A



B



C



D

**RESİM 2:** A. Alveol lümenlerinde topluluk oluşturmuş pigmentli alveoler makrofajlar(HEX10). B. Alveol lümenlerinde topluluk oluşturmuş pigmentli alveoler makrofajlar ve küboidal metaplazi(HEX20). C. Alveol septalarında lenfosit infiltrasyonu, küboidal metaplazi ve alveol septalarında hafif fibrotik kalınlaşma(HEX20). D.Makrofajlarda prusya mavisi ile ince granüler boyanma(Prusya mavisiX20).

Benzer şekilde çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda, PLH hastalarının %90'nın eski ya da halen sigara içicisi olduğu görülmektedir.<sup>14-16</sup>

Desquamatif interstisiyel pnömoni ile ilişkili epidemiyolojik çalışma sayısı fazla olmamakla birlikte birkaç geniş serili araştırmada, DİP olgularının %90'ında sigara öyküsü tespit edilmiştir.<sup>5,17,18</sup>

Sigara ile yakın ilişkisi gösterilen bu hastalıkların patogenezinde; antiproteaz-proteaz ve antioksidan-oksidan dengesizliği, sigara dumanındaki partiküllere ve lipopolisakkaritlere karşı akciğer fibroblastlarından salınan nötrofil ve monosit kemotaktik faktörlerin tetiklediği inflamatuvar yanıt ve sigara içicilerinde akciğerde artan ve inflamatuvar yanıtı arttırdığı düşünülen nitrik oksit sorumlu tutulmaktadır.<sup>2</sup>

Sigara içicilerinin BAL'larında makrofaj ve nötrofil sayısı artmıştır. BAL'da lenfosit sayısı değişmemekle birlikte CD4 / CD8 oranı artar. Makrofajlar sayıca artmış, daha iri görünümde olmalarına ve intrasitoplazmik inklüzyonlar içermelerine rağmen antijen sunma fonksiyonlarındaki defekt nedeni ile fonksiyon kaybı gösterirler. Ayrıca BAL sıvılarında sigarayı içme dozu ile paralel olarak, proinflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL)-1 beta ve IL-8, BAL sıvısı ve serumlarında ise immünglobulinler artmıştır.<sup>19</sup> Olgumuzda ise BAL sitolojik incelemesinin tanıya katkısı olmamıştır.

Klinik tablo RB de genelde asemptomatik olup, DİP ve PLH de ise dispne ve öksürük ön plandadır. İnterstisiyel akciğer hastalıklarının %3 ünü



oluşturan DİP genç yetişkinlerde (30-40 yaş) görülür ve erkek/kadın oranı 2/1'dir. Desquamatif interstisiyel pnömonide, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (HRCT), akciğer alt zonlarda, subplevral alanlarda diffüz buzlu cam görünümü izlenir.<sup>5</sup> Respiratuvar bronşiyolitiste buzlu cam görünümü yanı sıra nodül yapısı da izlenebilir. Pulmoner langerhans hücre histiositozunda değişikliklerin daha çok üst loblarda, bilateral simetrik ve ağırlıklı olarak nodüler/retikülonodüler özellikte oluşu radyolojik ayırıcı tanı için faydalı olabilir. Retikülonodüler alanlarda buzlu cam görünümü izlense de yaygın değildir.<sup>5,6,10,20,21</sup>

Desquamatif interstisiyel pnömoninin en çarpıcı histopatolojik bulgusu; üniform olarak alveol boşluklarını dolduran, çok sayıda makrofajlarla karakterli diffüz infiltrasyondur. Benzer histopatolojik tablo diffüz alveoler hemorajide (DAH) de görülmekle birlikte makrofajların sitoplazmasında bulunan pigment DIP de ince soluk sarı-kahverengi iken, DAH de iri, refraktil-kırıcı, koyu sarı-kahverengili granüller şeklinde olan, hemorajiye sekonder biriken hemosiderindir.<sup>3</sup>

Respiratuvar bronşiyolitisi ise sigara içicilerinde rastlantısal olarak saptanan patolojik bir bulgu olup, bronşiyol lümeninde ve duvarında sitoplazmaları altın sarısı-kahverengide pigment içeren makrofaj birikimi vardır. Bu olguların küçük bir kısmında, klinik olarak semptomatik RB-İAH olarak tanımlanan durum söz konusudur. RB-İAH de, RB göre histopatolojik tablo daha abartılı olup, alveollere uzanan enflamasyon ve fibrozis vardır.<sup>4</sup> Bu nedenle RB-İAH'nin histomorfolojik bulguları DİP ile benzerlik gösterebilir ancak, lezyonların dağılımı ve yaygınlığı farklıdır. RB-İAH'de lezyonlar bronşiolosentrik iken, DİP'de diffüzdür.<sup>4,22,23</sup> Ayrıca DİP'te fibrozis biraz daha belirgin olup eşlik eden lenfoid follikül yapıları ve eozinofil lökositler izlenebilir.<sup>8</sup>

Desquamatif interstisiyel pnömoni ve RB-İAH, histopatolojik olarak alveol lümenlerinde odaksal da olsa makrofaj birikimi görülen usual interstisiyel pnömoni (UİP), lenfositik interstisiyel pnömoni (LİP), nonspesifik interstisiyel pnömoni (NSIP), kriptojenik organize pnömoni (COP), akut

interstisiyel pnömoni (AİP) den oluşan diğer idiyopatik interstisiyel pnömonilerden ayırt edilmelidir. Histopatolojik incelemede heterojen odaksal tutulum ve fibroblastik odaklar (UİP), bronşiyol-alveol lümenlerinde fibroinflamatuvar polipoid tıkaçlar (COP), hyalin membranlar (AİP) ve alveol septalarını genişleten yaygın lenfositik infiltrat (LİP) gibi her antiteye özgü morfolojik özelliklerin DİP ve RB-İAH'de görülmeşi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

DİP'de, NSIP'de olduğu gibi alveol septalarında hafif-orta şiddetde inflamatuvar infiltrat olabileceği için NSIP'den ayırımında alveol lümenlerini dolduran yaygın makrofaj infiltratının varlığı yardımcı olur. RB-İAH ise, NSIP'den inflamasyonun bronşiyoller çevresinde kısıtlı kalması ile ayırt edilebilir.

Sigara içimi ile ilişkili olan bir başka antite izole pulmoner langerhans hücre histiositozu (PLH) dur. Potansiyel antijen sunma kapasiteleri bulunan Langerhans hücreleri normalde akciğer parankiminde bulunurlar. Ancak sigara içicilerinde respiratuvar epiteliyal yüzeylerde birikirler.<sup>4,5</sup> Histopatolojisi DİP ve RB'den farklıdır. Bronşiyolosentrik dağılım gösteren Langerhans hücrelerinin de eşlik ettiği, eozinofil lökositlerin değişen oranlarda bulunduğu karışık inflamatuvar hücre infiltratı içeren nodüler ve zamanla gelişen yıldızimsı çıkıntıları olan sklerotik alanlar ile karakterizedir. CD1a ve S-100 ile pozitif boyanma gösteren Langerhans hücrelerinin varlığı ayırıcı tanıda yararlıdır.

RB-İAH, DİP ve PLH' de tedavide en önemli basamak sigaranın bırakılmasıdır. Bu sayede progresyon önleneyeceği gibi lezyonların bir kısmında gerileme elde edilebilir. Sigaranın bırakılmasına ilaveten oral steroid tedavisi verilmektedir.<sup>24</sup> Özellikle PLH'de denenen kemoterapötik ve immünesüpresiflerin tedavideki yeri tartışmalıdır. Sigaranın bırakılması ve oral steroid ile DİP'de 10 yıllık sağ kalım %70 tir. Ancak olguların bir kısmında progresyon devam etmekte ve hastalarda yaygın pulmoner fibrozis ve solunum yetmezliği gelişmektedir.

Dünya sağlık örgütünün 2010 yılındaki sonuçlarına göre Türkiye'de 17 milyonun üzerinde sigara

içicisi bulunmaktadır. Sigaraya bağlı çok sayıdaki sağlık sorunu içinde interstisiyel akciğer hastalıklarının oranı da azımsanmayacak ölçüdedir. Bu ön-

görü ile klinik, radyolojik ve patolojik bulguları DİP için tipik olan bu olgu, sigara ilişkili İAH'nın kısa derlemesi eşliğinde sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG. Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. *Thorax* 1999;54(11):1009-14.
2. Nagai S, Hoshino Y, Hayashi M, Ito I. Smoking-related interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6(5):415-9.
3. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung diseases. *Clin Chest Med* 2000;21(1):11-35, vii.
4. Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. King DW, Sobin LH, Stocker JT, Wagner B, eds. Idiopathic Interstitial Pnömonia and other Diffuse Paranchymal Lung Diseases. First series, Fascicle 2. Washington, 2001. p.109-15.
5. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J* 2001;17(1):122-32.
6. Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol* 2003;58(4):259-68.
7. Selman M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease. *Chest* 2003; 124(4):1185-7.
8. Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassl D, Colby TV, Hansell DM, et al. Desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology* 2004;45(3):275-82.
9. Marten K, Hansell DM. Imaging of macrophage-related lung diseases. *Eur Radiol* 2005;15(4):727-41.
10. Hidalgo A, Franquet T, Giménez A, Bordes R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 2006;16(11):2463-70.
11. Kanne JP, Bilawich AM, Lee CH, Im JG, Müller NL. Smoking-related emphysema and interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging* 2007;22(3):286-91.
12. Rao RN, Goodman LR, Tomashefski JF Jr. Smoking-related interstitial lung disease. *Ann Diagn Pathol* 2008;12(6):445-57.
13. Fraig M, Shreesha U, Savici D, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 2002;26(5):647-53.
14. Harari S, Comel A. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18(3):253-62.
15. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85(10):2278-90.
16. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346(7):484-90.
17. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989;64(11):1373-80.
18. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978;298(15):801-9.
19. Murin S, Bilello KS, Matthay R Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000;21(1):121-37.
20. Canessa PA, Praticò L, Bancalari L, Fedeli F, Bacigalupo B, Silvano S. Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61(3): 174-6.
21. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(4):299-306.
22. Hansell DM, Nicholson AG. Smoking-related diffuse parenchymal lung disease: HRCT-pathologic correlation. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(4):377-92.
23. Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med* 2005;99(8):948-54.
24. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. *Mt Sinai J Med* 2009;76(1):2-23.