

Diffüz İnterstitiyel Akciğer Hastalığı Tanısı Alan Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi

A Retrospective Analysis Of Cases With Diffuse Interstitial Lung Disease

Zehra Aşuk Yaşar¹, Duygu Unalmış², Polat Gulru², Buyuksirin Melih², Urpek Gulcan², Gültekin Tibet², Gülistan Karadeniz², Fahrettin Talay¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

²Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Özet

Amaç: Diffüz interstitiyel akciğer hastalığı (DİAH) benzer klinik, radyolojik ve fonksiyonel özellikler taşıyan, etyolojisi tam olarak aydınlatılmayan heterojen bir grubu tanımlar. Tanısı, takibi ve tedavisi klinisyenler için zorluklar taşımaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde DİAH tanısı alan olguların tanı ve tedavi yaklaşımları açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Kliniğimizde DİAH tanısı alan 163 olgunun kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 58,3± 15,2 olup 13'ü (%7,97) erkek ve 150'si (92,02) kadın idi. Olguların 33'ü sarkoidoz, 25'i IPF, 6'sı eosinofilik pnömoni, 16'sı kollojen doku hastalığı, 1'i pulmoner hemosiderozis, 10'u hipersensitivite pnömonisi, 1'i alveolar proteinozis ve 2'si bronşiyolitisi obliterans olarak tanı alırken 49'u sınıflandırılmayan DİAH olarak takip edilmiştir. 153 olgu yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile değerlendirilmişti. 110 olguya fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Bronkoalveolar lavaj ve transbronşiyal biyopsi yapılan hastalardan 18'inde TBAB tanı koydurucu idi ve tanı konulamayan 4 hastada kesin tanıya akciğer biyopsisi ile gidildi. Olguların 55 (%33,7)'i patolojik tanı almıştı. Hastaların 75(%40)'i steroid tedavisi almıştı. 85 hasta semptomatik tedavi ile takip edilmişti.

Sonuç: DİAH' da tanı oranı multidisipliner bir yaklaşım, uygun hastalarda ileri tanimsal yöntemler ile artırılabilir ve uygun hasta yönetimi planlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Diffüz interstitiyel akciğer hastalığı, tanı, tedavi.

Abstract

Objective: Diffuse interstitial lung disease(DILD) defined a heterogenous group with similar clinic, radiologic and functional group and unknown etiology. Diagnosis, follow-up and treatment of DILD is a significant challenge to the clinicians. In this study, we aimed to assess DILD patients who had attended to our clinic for diagnostic and treatment approach, retrospectively.

Method: A hundred and sixty three files of cases with DILD who had attended to our clinic evaluated, retrospectively.

Results: The main age was 58,3± 15,2 and 150 of them female and 13 male. The DILD diagnosis were: 33 cases sarcoidosis, 25 cases idiopathic pulmonary fibrosis, 16 cases collagen vascular disease, 4 cases eosinophilic pneumonia, 1 cases pulmonary hemosiderosis, 10 cases hypersensitivity pneumonitis, 1 case alveolar proteinosis, 2 case bronchialitis obliterans and 49 cases undefined DILD. High resolution computerized tomography (HRCT) was performed in 153 cases and fiberoptic bronchoscopy in 110 cases. In 18 patient transbronchial lung biopsy was diagnostic in cases who assessed with TBLB and bronchoalveolar lavage. Open lung biopsy was diagnostic in 4 cases. 55 cases (33,7 %) had pathologic diagnosis. 75(40 %) of patients were treated by steroids and 88 patients were followed up by symptomatic treatment.

Conclusion: Diagnosis can be improved by a multidisciplinary approach, advanced interventional diagnostic procedures for appropriate patients and planned adequate management.

Keywords: Diffuse interstitial lung disease, diagnosis, treatment.

Giriş

Diffüz interstitiyel akciğer hastalıkları (DİAH) akciğer parankiminde ve interstitiyumda fibrozis ve inflamasyon ile karakterize bir grup hastalığı içerir. DİAH olan hastalar pulmoner fibrozise ilerleyebilir ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilebilirler. Yüz elliden fazla hastalığı kapsayan DİAH'nın son yıllarda insidansı gittikçe artmaktadır ve sadece %25-30'unun etyolojisi bilinmektedir. DİAH için az sayıda epidemiyolojik çalışma vardır, çalışmaların yapıldığı ülkelere göre oldukça

farklı insidans ve prevalans oranları bildirilmektedir (1-5). Klinisyenler için tanısı, takibi ve tedavisi oldukça zordur ve göğüs hastalıkları, radyoloji, patoloji ve göğüs cerrahisi uzmanının olduğu multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği (ATS/ ERS) 2002 yılında DİAH'da terminolojiyi standardize etmek için idyopatik interstitiyel pnömonilerin sınıflandırılmasında ortak bir konsensus oluşturmuştur (6). 2013 yılında da bu



konsensus üzerine güncelleme yapılmış ve bu güncellenmenin tamamlayıcı olarak kullanımı önerilmiştir (7).

Bu çalışmada kliniğimizde 5 yıl boyunca DİAH tanısıyla izlediğimiz olgularımızı tanı ve tedavi yaklaşımları açısından retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde 5 yıl boyunca DİAH tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi ve dosyalarına ulaşıldı. Kesin doku tanısı olan hastalar ve klinik, radyolojik parametrelerle tanıya gidilen olgular çalışmaya dahil edildi. Tümöre, enfeksiyon hastalıklarına ve kalp hastalıklarına bağlı pulmoner fibrozis geliştiği düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, semptomlar gibi demografik verileri ve tanısal amaçlı yapılan PA akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, bronkoskopi, bronkoalveolar lavaj, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve açık akciğer biopsi gibi tetkiklerin sonuçları kaydedildi. Tanısal girişimler, biyopsi yöntemleri, histopatolojik tanı oranları değerlendirildi. Tanı kriterleri ve sınıflama ATS ve ERS tarafından yayınlanan konsensus raporu ve güncellemelere bağlı kalınarak yapıldı (6). Takipte kalan hastaların aldıkları tedavileri ve diğer takip kriterleri değerlendirildi.

Bulgular

Dosyası incelenen ve çalışmaya dahil edilen 163 olgunun yaş ortalaması 58.3 ± 15.2 olup, 13'ü (%8) erkek ve 150'si (%92) kadın idi. Olguların 59'u (%36.2) sınıflandırılmayan DİAH olarak takip edilmiştir. Olguların tanıları sıklık sırasına göre şu şekilde idi: Sarkoidoz 33 olgu (%20.2), idyopatik pulmoner fibrozis (İPF) 25 olgu (%15.3), kollajen doku hastalığına bağlı DİAH 16 olgu (%9.7), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) 10 olgu (%6.1), hipersensitivite pnömonisi 10 olgu (%6.1) eozinofilik pnömoni 6 olgu (%3.6) şeklinde idi (Tablo 1). Kollajen doku hastalığına bağlı DİAH tanılı hastaların 6 tanesi romatoid artrit, 3 tanesi SLE, 5 tanesi skleroderma ve 2 tanesi de miks kollajen doku

hastalığı idi. Kollajen doku hastalıklarında bakılan serolojik testlerden antinükleer antikor 11 (%68,7) hastada pozitif idi. Romatoid faktör 5 hastada, anti dsDNA 2 hastada ve 9 hastada da anti SCL 70 pozitif olarak saptandı.

Hastaların en sık başvuru şikayeti eforla artan nefes darlığı (%78) ve öksürük (%74) idi. Fizik muayenede velcro ralleri 45 (%26,1), çomak parmak 43 (%26,9) hastada tespit edildi ve bu bulgular İPF'li hastalarda daha sık görüldü. Tüm hasta gruplarında solunum fonksiyon testinde en sık restriktif patern ve azalmış diffüzyon kapasitesi saptandı.

Tüm hastaların PA akciğer grafisi mevcuttu ve grafide en sık saptanan bulgu bilateral heterojen dansite artışı idi. Olguların 153'üne (%93,2) YRBT tetkiki yapılmıştı. YRBT'de saptanan en sık bulgular buzlu cam görünümü (%54,6), interlobuler interstisyel kalınlaşmalar (%54), bal peteği görünümü (%37,4) ve mediastinal lenfadenopati (%28,8) idi. Parankimal tutulum sarkoidoz dışındaki olgularda daha sık alt zonlarda (38,%23) idi. Periferik yerleşimli subplevral noduller (19, %11,8), traksiyon bronşektazileri (16, %9,8), yamalı konsolidasyonlar (16,%9,8) ve fibrotik değişiklikler(43, %26) değişen oranlarda görüldü.

Fiberoptik bronkoskopi 118 olguya uygulandı. Bronkoalveolar lavaj yapılan İPF'li olgularda nötrofil hakimiyeti izlenirken, sarkoidozlu olgularda lenfosit hakimiyeti saptandı ve CD4/CD8 oranları sarkoidoz tanısını desteklemekteydi. Transbronşiyal biyopsi (TBB) yapılan hastalardan 18'inde tanı koydurucu idi ve tanı konulamayan 4 hastada kesin tanıya akciğer biyopsisi ile gidildi. Sarkoidozlu hastalarda ise 22 olgu skalen lenf nodu biyopsisi ile bir olguda cilt biyopsisi ile tanı almıştı. Sarkoidoz tanılı olgularımızın 4'ünde TBB ile tanı konmuştu, 6 hasta da ise transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) tanıya yardımcı idi. Mediastinoskopi tanı konulamayan 2 olguda yapıldı. Tanı konulamayan toplamda 21 hastaya açık akciğer biyopsisi (AAB) ile tanı konulmuştur. (Tablo 2). Olguların 74 (%45,3)'ü patolojik tanı almıştı. Hastaların 75'i (%40) steroid tedavisi almıştı.



Seksen beş hasta semptomatik tedavi ile takip edilmişti.

Tablo 1. DİAH'lı hastalarda hastalık dağılımı

Tanılar	n (%)
İPF	25 (%15)
NSİP	10 (%6)
KDH	16 (%9,7)
Skleroderma	5
RA	6
SLE	3
MDH	2
Sarkoidoz	33 (% 20,2)
Hipersensitivite Pnömoni	10 (% 6,1)
Eozinofilik Pnömoni	10 (% 6,1)
Diğerleri	
KEP	2
Hemosiderozis	1
Alveoler proteinozis	1
BO	2

(İPF: idyopatik pulmoner fibrozis, NSİP: nonspesifik interstisyel pnömoni, KDH: Kollajen doku hastalıkları, RA: romatoid artrit, SLE: sistemik lupus eritematozis, MDH: miks doku hastalığı, KEP: kronik eozinofilik pnömoni, BO: bronşiolitis obliterans)

Tartışma

DİAH tanısı ile takip edilen hastalarımız içerisinde en sık tanı alan hasta grupları sarkoidoz, İPF, kollajen doku hastalığına bağlı DİAH ve NSİP idi. Literatürde özellikle İPF ve NSİP tanı oranları daha yüksek bildirilmiştir (1,3,5,8-13). Çalışmalardan bazılarında kollajen doku hastalıklarına bağlı DİAH oranları daha düşük olarak bildirilmiştir. Bu hastaların bir bölümü ayırıcı tanısı yapılamamış kollajenozlar da olabileceği ifade edilmiştir (2). Coultas ve ark. yaptığı çalışmada ise İPF tanı oranı %31'dir, fakat patolojik tanı oranı oldukça düşüktür. Hipersensitivite pnömonisinin ise hiç rapor edilmemesini göz önüne aldığımızda bu oranın içinde tanısı yapılamamış hipersensitivite pnömonisinin de olabileceği düşünülebilir. Hastalarımızdaki tanı oranlarımızın düşük olması ve sınıflandırılmayan DİAH tanı oranımızın yüksek olmasını hastanın ileri evrede başvurmasına ve invaziv işlemlerin yeterli düzeyde yapılamamasına bağlı olabileceğini düşündük. DİAH düşünülen

hastalar çok farklı hastalıkları içermesi, ayırıcı tanıda çoğunlukla invaziv işlemlerin gerekli olması ve tanıda deneyimli radyolog ve patoloğlara ihtiyaç duyulması gibi zorlukları kapsamaktadır. Bu hastalık grubunun tanısında multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Bizim hastalarımızın tanı aldığı dönemde hastanemizde böyle bir yaklaşımın rutin olmaması ve ayırıcı tanıda yeterli invaziv işlemin yapılmamasına bağlı olarak patolojik tanı oranlarımızın düşük olduğunu gördük. Sarkoidoz tanı oranlarımızın diğer çalışmalarla benzer olması ise sarkoidoz tanısında akciğer biyopsisi dışında tanı yöntemlerinin bulunması ve hastalar tarafından daha kolay kabul edilmesine bağlı olabilir. Ülkemizde bu alandaki çalışmalar sınırlı düzeydedir (14,15). Bu çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar ve yaklaşımlar olduğu gözledek (14,15).

DİAH tanılı tüm olgularımıza PA Akciğer grafisi çekilmiştir. Olgularımızın %93.2'sine YRBT çekilmiştir. İzlenen lezyonların anatomik dağılımı daha önceki çalışmalarla benzer olarak lezyonlar İPF ve kollajen doku hastalıklarında belirgin olarak alt zonlarda, sarkoidozda ise üst zonlarda idi. Gün geçtikçe, yüksek sensitivitesi nedeni ile YRBT tanıda vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. ÜİP için tipik bulguların olması biyopsi gereksinimini ortadan kaldırılabilmektedir (16). Bu hastaların YRBT'lerinin deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirilmesi ve klinikle uyumlu olması halinde bu hastalara invaziv girişimlere gerek kalmadan tanı konulmasını sağlanabilecektir. Çalışmamızda da İPF tanısı olan 9 hasta radyolojik olarak tanı almıştı.

Tablo 2. DİAH'lı hastalarda uygulanan tanı yöntemleri

Tanı yöntemleri	n
Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi	153
Bronkoalveoler Lavaj	118
Transbronşiyal akciğer biyopsisi	22
Transbronşiyal iğne aspirasyonu	6
Skalen lenf bezi biyopsisi	22
Cilt biyopsisi	1
Mediastinoskopi	2
Açık akciğer biyopsisi	21

Bronkoalveolar lavaj (BAL), DİAH tanısında altta yatan hastalığı anlamamızı sağlayan, ayırıcı tanıda gittikçe artan önem kazanan özellikle sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi ve alveolar proteinozis gibi hastalıklarda non invaziv özelliği olan tanı yöntemidir (17-20). Bronkoskopi yapılan tüm olgularımıza BAL da yapılmıştı. Geçmiş çalışmalarla benzer olarak sarkoidozlu hastalarda lenfosit hakimiyeti izlenirken İPF ve NSİP tanılı hastalarda makrofaj ve nötrofillerde artış ve kollojenozlarda ise nötrofil hakimiyeti mevcuttu (11,14,15). Bir olgumuzda alveoler proteinozis tanısı BAL ile konmuştu (19). BAL moleküler biyologların tanı aşama multidisipliner yaklaşımda rol almasıyla daha da önem kazanacak bir tanı yöntemidir.

DİAH düşünülen ve tipik klinik-radyolojik tablo sergileyen olgular dışındaki hastalarda kesin bir klinikopatolojik tanı biyopsi gereklidir. TBB özellikle peribronkovasküler alanda lezyonlar yoğunlaştıysa önem kazanır. TBB yapılabilen hastalarda tanı oranımız %63.6 olup literatürle benzerlik taşımaktadır (15). Alınan materyalin küçük olması tanı değerini kısıtlamaktadır. Son yıllarda kriyobiyopsi ile TBB ile daha büyük örnekler alınarak tanı oranını arttırmak için çalışmalar yapılmaktadır (21, 22). Literatürde sarkoidozda skalen lenf bezinin tanı oranı bizim bulgularımızla da uyumlu olarak %75 olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda patolojik tanı oranlarımızın düşük olmasının nedenini hastalarımızın invaziv biyopsi işlemlerini kabul etmek istememeleri ve ileri yaştaki hastaların ek hastalıkları dolayısıyla invaziv işlemlere uygun olamamaları bağladık. Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemelerle biyopsi yöntemlerinin sadece atipik klinik ve radyolojisi olan hastalarda, özellikle İPF tanısını dışlamak için yapılması önerilmektedir. Bu steroid ve immunsupresif ajanların kullanımının düşük sağkalım ile ilişkili bulunduğu İPF tanısının kesinleştirilmesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda geniş bir hasta grubunu kapsayan DİAH'ı olan hastalarımız arasında invaziv yöntemler kullanarak sarkoidoz, NSİP, hipersensitivite pnömonisi gibi spesifik tanı alan hastalarımız ve YRBT ile radyolojik olarak İPF tanısı konulan hastalarımız olmuştur. Sınıflandırılmayan DİAH'ı olan hastamızın yaklaşık %36 oranında olması yüksek bir orandır. Bir çok yeni tanı yönteminin

geliştiği günümüzde DİAH'ı olan hastalarda radyolojik, invaziv tanı yöntemlerinin deneyimli ellerde kullanılması ve bu hastaların tanısında multidisipliner yaklaşım sergilenmesi ile daha yüksek spesifik tanı oranlarına ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. American journal of respiratory and critical care medicine. 1994;150(4):967-72.
2. Demedts M, Wells AU, Anto JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. The European respiratory journal Supplement. 2001;32:2s-16s.
3. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respiratory medicine. 2009;103(8):1122-9.
4. Roelandt M, Demedts M, Callebaut W, Coolen D, Slabbynck H, Bockaert J, et al. Epidemiology of interstitial lung disease (ILD) in flanders: registration by pneumologists in 1992-1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. Acta clinica Belgica. 1995;50(5):260-8.
5. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG / World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. 2004;21(1):64-70.
6. 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. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165(2):277-304.
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188(6):733-48.
8. Agostini C, Albera C, Bariffi F, De Palma M, Harari S, Lusuardi M, et al. First report of the Italian



- register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID). *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinica fisiologica e malattie apparato respiratorio, Università di Napoli, Secondo ateneo.* 2001;56(4):364-8.
9. Alhamad EH. Interstitial lung diseases in Saudi Arabia: A single-center study. *Annals of thoracic medicine.* 2013;8(1):33-7.
10. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respiratory medicine.* 2014;108(5):793-9.
11. Strambu I, Belaconi I, Stoicescu I, Ionita D, Cojocaru F, Nita C, et al. Interstitial lung diseases: an observational study in patients admitted in "Marius Nasta" Institute of Pulmonology Bucharest, Romania, in 2011. *Pneumologia (Bucharest, Romania).* 2013;62(4):206-11.
12. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta clinica Belgica.* 2001;56(3):163-72.
13. Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *The European respiratory journal Supplement.* 2001;32:114s-8s.
14. Atikcan Ş ED, Atalay F, Ünsal E. Diffüz İntersitisyel Akciğer Hastalıkları. *Akciğer Arşivi.* 2003(4):207-12.
15. Ertürk A GM, Çapan N, Arul M, Kurt B. Diffüz İntersitisyel Akciğer Hastalıkları (58 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi). *Solunum Hastalıkları.* 2000;11(4):367-75.
16. Gotway MB, Freemer MM, King TE, Jr. Challenges in pulmonary fibrosis. 1: Use of high resolution CT scanning of the lung for the evaluation of patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax.* 2007;62(6):546-53.
17. Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. *The American review of respiratory disease.* 1990;141(5 Pt 2):S169-202.
18. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
19. Martin RJ, Coalson JJ, Rogers RM, Horton FO, Manous LE. Pulmonary alveolar proteinosis: the diagnosis by segmental lavage. *The American review of respiratory disease.* 1980;121(5):819-25.
20. Weinberger SE, Kelman JA, Elson NA, Young RC, Jr., Reynolds HY, Fulmer JD, et al. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Annals of internal medicine.* 1978;89(4):459-66.
21. Hernandez-Gonzalez F, Lucena CM, Ramirez J, Sanchez M, Jimenez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Disease: Yield and Cost-Effectiveness Analysis. *Archivos de bronconeumologia.* 2014.
22. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbon D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology (Carlton, Vic).* 2014;19(6):900-6.

