

DOI: 10.4274/tpa.297



# Çocukluk çağında idiyopatik interstisyel pnömoniler: Tanı, tedavi ve izlem

## Childhood idiopathic interstitial pneumonia: Diagnosis, treatment and follow-up

Güzin Cinel, Bora Gülhan\*, Nural Kiper, Ebru Yalçın, Deniz Doğru, Uğur Özçelik, Dicle Orhan\*\*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Çocukluk çağındaki interstisyel akciğer hastalıkları nadir görüldüğünden ve geniş bir yelpazeye sahip olduğundan, halen terimler, sınıflandırma, tedavi ve izlemleri konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde akciğer biyopsisi yapılarak kesin tanı konulmuş idiyopatik interstisyel pnömoni olan hastalarımızın klinik bulgularını ve izlemlerini uygun terimler altında tartışarak, tanı ve tedavisinde zorluklar yaşanan bu hastalık grubunu tanıtmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemizde 1985 ile 2009 yılları arasında akciğer biyopsisi yapılarak interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış olan çocukların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş ve *European Respiratory Society* çalışma grubunca oluşturulan sınıflandırmaya göre "idiyopatik interstisyel pnömoniler" başlığı altında sınıflandırılan grup çalışmaya dahil edilmiştir.

**Bulgular:** İdiyopatik interstisyel pnömoni tanısı alan 10 hastanın altısı kız, dördü erkek olup tanı anındaki ortalama yaşları 10,8 yıldır. Öksürük, balgam çıkarma, büyüme geriliği, morarma, nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma yakınmalarıyla başvuran hastaların fizik muayene ve radyolojik bulguları ile interstisyel akciğer hastalığı düşünülmüş ve akciğer biyopsileri ile tanı almışlardır. Beş hastaya sadece sistemik steroid, iki hastaya sistemik steroid ve hidroklorokin, iki hastaya sistemik steroid ve siklofosfamid, bir hastaya sistemik steroid ve azatiyoprin tedavileri verilmiştir. İzlenen sekiz hastanın üçü iyileşmiş, ikisi düzenli olarak izlenmektedir. İki hastanın hastalığında alevlenme gelişmiş olup geç tanı alan idiyopatik akciğer fibrozisli hastamızda son dönem akciğer hastalığı gelişmiştir.

**Çıkarımlar:** Normal doğum öyküsü olan ve üç aydan uzun süre interstisyel akciğer hastalığı düşündürülen belirti ve bulguları olan her çocuk bu hastalık açısından araştırılmalıdır. Çocuklarda interstisyel akciğer hastalıklarının erken tanı ve tedavisi seyri etkilemektedir. Histopatolojik tanı için gerekli olan akciğer biyopsisi halen nadir başvurulabilen bir yöntemdir. Sayıları az gibi görülsede, şüphelenildikçe tanı alacak hastaların sayısının artacağı düşünülerek, nadir görülen, geniş yelpazeli bu hastalık grubunda uygun tanı, tedavi ve izlem yöntemleri oluşturabilmek için genetik çalışmalarının da yapılabileceği çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 281-7*)

**Anahtar sözcükler:** İdiyopatik interstisyel pnömoniler, interstisyel akciğer hastalıkları, sistemik steroid tedavisi

### Summary

**Aim:** There is not an exact consensus about the terminology, classification, therapy and follow up of childhood interstitial lung diseases because of its rarity and wide clinical spectrum. The aims of this study are to describe the clinical features and follow up of our patients with idiopathic interstitial pneumonia on an appropriate terminology, and popularize this group of illness because of having difficulties on diagnosis and therapy.

**Material and Method:** We investigated the files of patients who were diagnosed as interstitial lung diseases with lung biopsy between 1985 and 2009 retrospectively and the group that is classified as "idiopathic interstitial pneumonia" according to the European Respiratory Society Task Force is included.

**Results:** Ten patients (6 females, 4 males) with median age 10.8 years, were diagnosed as idiopathic interstitial pneumonia with lung biopsies. The most common complaints were cough, sputum expectoration, failure to thrive, cyanosis, dyspnea, and reduction on physical exertion. Five patients had systemic steroid, two patients had systemic steroid and hydroxychloroquine, two patients had systemic steroid and cyclophosphamide and one patient had systemic steroid and azathioprine therapies. Eight patients could be followed up regularly; three patients improved, two patients are stable, two patients had recurrence and one patient who had been diagnosed lately, has end-stage pulmonary disease.

**Conclusions:** Any child with a normal birth history, presenting with the signs and symptoms suggestive of interstitial lung diseases lasting for three months should be evaluated for this disease. Early diagnosis and treatment of childhood ILD has an important effect on prognosis. Lung biopsy is necessary for histopathologic diagnosis; but it's rarely performed. The number of patients will increase with awareness of this disease. To constitute appropriate diagnosis, therapy and follow up consensus, multicenter studies must be done. (*Türk Arch Ped 2013; 48: 281-7*)

**Key words:** İdiyopatik interstitial pneumonia, interstitial lung disease, systemic steroid therapy

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Güzin Cinel, Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**E-posta:** guzincinel@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 01.09.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.03.2013

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing*

## Giriş

Çocukluk çağındaki interstisyel akciğer hastalıkları (İAH), ortak histolojik bulguları olan, çoğunlukla kronik seyreden, hastalanma ve ölüm oranı yüksek karışık bir grup hastalıktır (1,2). Ailesel veya nadir olarak görülebilen bu hastalık grubunda, interstisyel ve alveolar enflamasyon ve fibroza bağlı olarak gaz değişimi bozulur ve restriktif akciğer hastalığı bulguları gelişir (3). İnterstisyel akciğer hastalıkları çocuklarda çok nadir görülür; tahmini yaygınlığı milyonda 3,6'dır. Hastalığın gelişimi ve seyri erişkinden farklılıklar gösterir (2). Patofizyolojisi de erişkindeki İAH'lardan daha karmaşıktır; çünkü akciğer hasarı büyüme ve farklılaşma sürecinde oluşur. Çocukluk çağında "pulmoner interstisyel glikojenez", "bebeklik döneminin nöroendokrin hücre hiperplazisi" ve "surfaktan metabolizmasının genetik bozuklukları" gibi İAH'lar ilk yaş içinde daha sık tanı alırlar (4). Daha büyük çocuklarda ise İAH patojenezi erişkindekine benzerlik gösterir ve

histopatolojik olarak alveolar septumda fokal fibroblast artışının neden olduğu düzensizlikler görülür. Bu yamasal fibrotik lezyonların sayısı akciğer işlevlerinin bozulması ve kötü seyirle ilişkilidir (5).

Çocukluk çağı İAH'ları nadir görüldüğünden ve geniş bir yelpazeye sahip olduğundan, halen terimler, sınıflandırma, tedavi ve izlemleri konusunda tam bir fikir birliği yoktur. "European Respiratory Society" (ERS)'nin immün yetersizliği olan çocuklarda kronik İAH çalışma grubu, literatürdeki en büyük çocuk hasta serisini (n=185) oluşturmuş ve bir sınıflandırma yaparak bu hastaların tanı, tedavi ve izlemleriyle ilgili önerilerde bulunmuştur (Tablo 1) (6).

Bu çalışmanın amacı da, hastanemizde akciğer biyopsisi yapılarak kesin tanı konulmuş idiyopatik interstisyel pnömonili hastalarımızın klinik bulgularını ve izlemlerini uygun terimler altında tartışarak, tanı ve tedavisinde zorluklar yaşanan bu hastalık grubunu tanıtmaktır.

**Tablo 1. Çocuklarda İAH'nın histopatolojik sınıflandırması**

Bilinen nedenlere bağlı DPAH (Ör: ilaç, aspirasyon, bağ doku hastalıkları, enfeksiyonlar, çevre)	İdiyopatik interstisyel pnömoniler	Diğer interstisyel pnömoni durumları	Doğuştan bozukluklar
Hipersensitivite pnömonileri	NSIP Selüler/fibrotik	LAM	DIP (DMB)
İnterstisyel pnömoni tipleri (NSIP, DIP, LIP, UIP, DAD, CP)	DIP	LCG	LIP (İYS)
	LIP	Alveolar proteinoz	Lipoid pnömoni (DMB)
	DAD (AIP)	Sarkoidoz	?NSIP/UIP (Ailesel CFA)
	OP (COP)	Eozinofilik pnömoni	Hastalık spesifik (?HPS)
	UIP (?Ailesel CFA/IPF)	İdiyopatik/infantil pulmoner hemosideroz	Alveolar proteinoz (Surfaktan B eksikliği)
	CPI	Bebeklik döneminin dirençli takipnesi	Diğer surfaktan eksiklikleri (Ör: Surfaktan C)
		Pulmoner interstisyel glikojenez	

DPAH: çocuklarda diffüz akciğer parankimal hastalıkları; NSIP: nonspesifik interstisyel pnömoni; DIP: desquamatif interstisyel pnömoni; LIP: lenfositik interstisyel pnömoni; UIP: usual interstisyel pnömoni; DAD: difüz alveolar hasar; CP: kronik pnömoni; AIP: alveolar interstisyel pnömoni; OP: organize olan pnömoni; COP: kriptojenik organize olan pnömoni, CFA: kriptojenik fibrozan alveolitisi; IPF: idiyopatik pulmoner fibrozis; LAM: lenfanjiyoleiomyomatosis; LCG: Langerhans hücreli granülomatosis; DMB: doğuştan metabolizma bozuklukları; İYS: immün yetmezlik sendromları; HPS: Hermansky-Pudlak sendromu.

## Gereç ve Yöntem

Hastanemizde Ocak 1985 ile Ağustos 2009 yılları arasında akciğer biyopsisi yapılarak İAH tanısı almış olan çocukların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş ve ERS çalışma grubunca oluşturulan sınıflandırmaya göre "idiyopatik interstisyel pnömoniler" başlığı altında sınıflandırılan grup çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların bulguları SPSS for Windows programı ile değerlendirilerek tanımlayıcı istatistiksel analizleri sunulmuştur.

## Bulgular

İdiyopatik interstisyel pnömoniler başlığı altında sınıflandırılan İAH tanısı almış olan 10 hastamızın klinik, radyolojik, histolojik bulguları ve izlemleri sunulmuştur. Hastalarımızın demografik özellikleri ve klinik belirti ve bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Hastalarımızın altısı kız, dördü erkek olup tanı anındaki ortalama yaşları 10,8 (2,5-190 ay) yıl olup %50'sinde birinci dereceden akraba evliliği öyküsü vardır; sadece iki lenfositik interstisyel pnömonili (LIP) hastamız kardeştir. Hastalarımız, belirtileri başladıktan ortalama 31,5 ay (4-168 ay) sonra tanı almışlardır. Bu süre içerisinde en sık görülen belirtileri öksürük (%80), balgam (%60), büyüme geriliği (%60), morarma (%60), efor kapasitesinde azalma (%60) ve nefes darlığıdır (%50).

Hastanemize ilk başvurudaki fizik muayenelerinde ortalama vücut kitle indeksleri (VKİ) 15,9 bulunmuş; %70'inde takipne, %70'inde çomak parmak, %60'ında raller, %20'sinde siyanoz ve %20'sinde solunum seslerinde azalma saptanmıştır. Yüze 80'inin oda havasında nabız oksimetresi ile ölçülen oksijen doygunluğu %92'nin altında bulunmuştur; ortalama oksijen doygunluğu %82'dir.

İlk değerlendirmede altı hastanın venöz kan gazı alınmış; bunların üçü asidotik (pH<7,35) bulunmuştur. Beş hastaya solunum işlev testi uygulanabilmiş; bunların dördünde restriktif örüntü gözlenmiş olup diğerinin zorlu vital kapasitesi (FVC) %82'dir. Ortalama FVC değeri %51,2 (19-82)'dir. Sadece iki hastada pletismografi uygulanmış; vital kapasiteleri %84-77 ve toplam akciğer kapasiteleri %85-77 bulunmuştur.

Tüm hastalara başvuruda akciğer grafisi çekilmiş ve dört hastada yaygın infiltratif görünüm, üç hastada interstisyel infiltratif görünüm, iki hastada nodüler, bir hastada retikülonodüler infiltrasyon saptanmıştır. Resim 1'de LIP'li bir hastanın akciğer grafisi görülmektedir. Dokuz hastaya akciğer tomografisi çekilmiş; dördünde buzlu cam görünümü, üçünde retikülonodüler, infiltrasyonlar üçünde fibrotik çekintiler ve interlobüler kalınlaşmalar, üçünde yoğunluk değişiklikleri ve yama tarzı tutulum alanları, ikisinde traksiyon (çekilme) bronşektazisi saptanmıştır (Tablo 3). Resim 2'de özgül olmayan interstisyel pnömoniler

(NSIP) bir hastanın yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) kesitlerinden biri görülmektedir.

Hastaların nedene yönelik ayrıntılı araştırmaları yapılarak alta yatan immün yetersizlikler ve bağ dokusu hastalıkları dışlanmıştır. Sadece "deskuamatif interstisyel pnömoni" tanısı konulan bir hastada hipogamaglobülinemi saptanmıştır.

Tüm bu bulgular ile hastalarımızda İAH düşünülerek açık akciğer biyopsisi yapılmış ve histopatolojik olarak İAH tanıları kanıtlanmıştır. Böylece üç hastaya NSIP, iki hastaya LIP, iki hastaya "idiyopatik akciğer fibrozu (IPF)", bir hastaya "usual" interstisyel pnömoni (UIP) bir hastaya "deskuamatif" interstisyel pnömoni (DIP), bir hastaya da kronik infantil pnömoni (CIP) tanıları konmuştur (Tablo 3).

Tedavide, var olan klinik bulguları ve histopatolojik incelemelerindeki fibroz miktarları göz önüne alınarak beş hastaya sistemik steroid, iki hastaya sistemik steroid ve siklofosamid, bir hastaya sistemik steroid ve azatiyoprin tedavileri başlanmıştır (Tablo 3). Sistemik steroid tedavisi ağızdan prednizolon (1-2 mg/kg/gün) olarak başlanmış ve hastaların klinik durumlarına göre kademeli şekilde azaltılarak kesme aşamasında yedi hastaya inhale steroid tedavisi eklenmiştir.

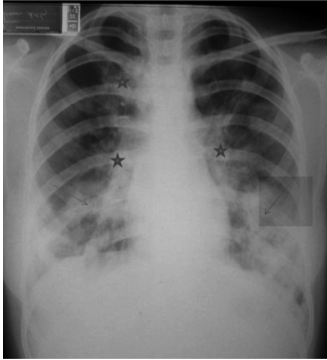
İki hastaya bulguları alevlendiği dönemde yoğun yüksek doz steroid (10-30 mg/kg/gün metil prednizolon, üç gün) tedavisi verilmiştir. Tüm hastaların oksijen doygunlukları izlenerek gerekli oldukça oksijen verilmiştir. Bir hasta tedavi başladıktan sonra hiç kontrole gelmemiştir.

**Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri ve klinik belirti ve bulguları**

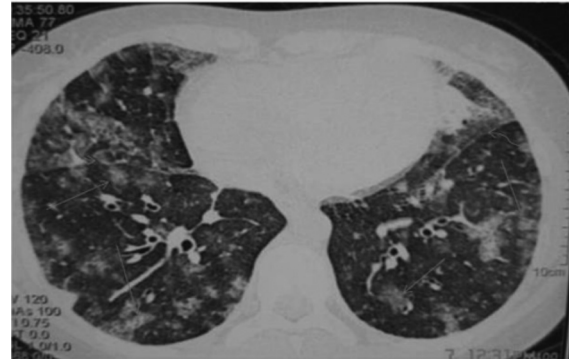
n=10	sayı (n)	Yüzde (%)
Kız/erkek	6/4	60/40
Anne-baba akrabalığı	5	50
Benzer yakınması olan kardeş öyküsü	2	20
Belirtiler		
Öksürük	8	80
Balgam	6	60
Büyüme geriliği	6	60
Morarma	6	60
Efor kapasitesinde azalma	6	60
Nefes darlığı	5	50
Bulgular		
Takepne	7	70
Çomak parmak	7	70
Raller	6	60
Siyanoz	2	20
Solunum seslerinde azalma	2	20

**Tablo 3. Hastaların radyolojik bulguları, histopatolojik tanıları ve uygulanan tedaviler**

	sayı (n)	yüzde (%)
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) bulguları	9	
Buzlu cam görünümü	4	44,4
Retikülonodüler tutulum	3	33,3
Fibrotik çekintiler ve interlobüler kalınlaşmalar	3	33,3
Yoğunluk değişiklikleri ve yama tarzı tutulum alanları	3	33,3
Çekilme bronşektazisi	2	22,2
Histopatolojik tanıları	10	
Non-spesifik interstisyel pnömoni (NSIP)	3	30
Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP)	2	20
İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF)	2	20
“Usual” interstisyel pnömoni (UIP)	1	10
Deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP)	1	10
Kronik infantil pnömoni (CPI)	1	10
Uygulanan tedavi yöntemleri	10	
Sistemik steroid	5	50
Sistemik steroid + hidroklorokin	2	20
Sistemik steroid + siklofosfamid	2	20
Sistemik steroid + azatiyoprin	1	10



**Resim 1.** Lenfositik interstisyel pnömonili bir hastanın akciğer grafisinde iki taraflı bazallerde yaygın tutulumlar (gri oklar) ve sağ paratrakeal alanda, iki taraflı hiluslarda dolgunluk (gri yıldızlar)



**Resim 2.** Non-spesifik interstisyel pnömonili bir hastanın YÇBT kesitinde iki taraflı yama tarzı konsolidasyon alanları ve buzlu cam görünümleri (gri oklar) ve interlobüler septal kalınlaşmalar (kıvrık oklar) görülmektedir.

Tedavi başladıktan sonra kontrollerine gelen dokuz hasta, ortalama 16,8 (1,5-35) ay sistemik steroid tedavisi almışlardır. Altı hastanın tedavisi halen devam etmektedir.

Kısa dönem kontrollerine gelen dokuz hastanın ortalama izlem süresi 42,2 (1,5-105) aydır. Bu süre içinde üç hastada iyileşme, iki hastada yineleme, iki hastada kötüleşme izlenmiştir. İki hasta da klinik durumları devamlı olarak izlenmektedir. Tablo 4'teki ölçütlerden üç ve daha fazlasını karşılıyorsa iyileşme kabul edilmiştir.

Hastalığı yineleyen hastaların biri LIP, diğeri NSIP'dir. Bu hastalar, belirtileri başladıktan sonra sırası ile dört ve iki ay

sonra tanı almışlardır. İzlemede klinik durumları kötüleşen hastalardan biri IPF, diğeri DIP'tir. Belirtileri başladıktan sonra sırası ile 14 yıl ve bir yıl sonra tanı almışlardır. Geç tanı almış olmaları, fibrozlarının ağır olduğunu ve bu nedenle tedaviye cevap vermediklerini düşündürmektedir.

Uzun dönem izlemi yapılabilen yedi hastanın üçü belirtisiz olarak izlenmekte, üç hastanın oksijen gereksinimi halen devam etmekte, bir hastanın ise oksijen gereksinimi olmamasına rağmen bulguları devam etmektedir. On sekiz ay hastanemizde izlenen bir IPF'li hastada ise son dönem

**Tablo 4. İAH'lı hastaların iyileşme ölçütleri**

A) Genel düzelme:
kilo alma
belirtilerde azalma
okul devamsızlığında azalma
yatış sıklığında azalma
B) Oksijen doygunluğunda iyileşme
C) Solunum işlev testlerinde düzelme (> %5)
D) Radyolojik düzelme

akciğer hastalığı gelişmiş ve bu hastaya akciğer nakli önerilmiştir. Bu hasta doğumdan itibaren belirtileri olan, ancak 14 yaşındayken biyopsi ile tanı alabilmiş, pulmoner hipertansiyon gelişmiş, sürekli oksijen gereksinimi olan bir hastadır.

## Tartışma

Bu çalışma, çocuk İAH olgularını ERS'nin oluşturduğu "çocuklarda yaygın parankimal akciğer hastalıkları" sınıflandırmasına göre tartışan bir çalışmadır. Buna göre "idiyopatik interstisyel pnömoniler" başlığı altında hastanemizde izlenen 10 olgu tartışılmıştır. İnterstisyel akciğer hastalıkları yaygınlığı çok düşük olduğundan ve bu sonuçlar tek merkezde izlenen hastaların sonuçları olduğundan hasta sayısı bazı genellemeler yapmak için yetersizdir. Bu grup hastalıkları daha iyi tanıdıkça ve bu hastalıktan şüphelenildikçe tanı konulan hasta sayısının artacağı düşünülmektedir.

Normal doğum öyküsü olan ve üç aydan uzun süre İAH düşündürülen belirti ve bulguları olan her çocuk İAH yönünden araştırılmalıdır. Çocuklarda İAH tanısı için sistematik bir yaklaşım gereklidir. İlk adım uygun klinik öykü alımı ve fizik muayene ile başlar; ardından akciğer tutulumu olan sistemik hastalıkları dışlamak için uygun laboratuvar analizler ile devam eder (7).

İnterstisyel akciğer hastalıklı hastaların klinik bulguları sıklıkla güç fark edilen ve özgül olmayan bulgulardır. Bu belirtilerin başlangıcı çoğu olguda sinsidir ve birçok çocuk hastada İAH tanısı konmadan önce, yıllarca bu belirtiler vardır. Bizim hastalarımızın da bulguları tanı almadan önce ortalama 31,5 (4-168) aydır sürmekte idi.

Epidemiyolojik çalışmalar ailesel İAH olgularının tahmini yaygınlığını milyonda 1,3-5,9 olarak belirlemiştir (5). İnterstisyel akciğer hastalıkları ailesel formunun azalan "penetrasyonla" birlikte otozomal baskın kalıtıldığı düşünülmektedir. Yakın geçmişte surfaktan protein-B (SFTP-B), -C (SFTP-C) ve "adenosine triphosphate-binding cassette family of proteins (ABCA3)" genlerindeki bazı mutasyonların çocuk İAH olguları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8-11). Deutsch ve ark. (12) yaptığı çok merkezli bir çalışmada, iki yaşından küçük, yaygın akciğer hastalığı olan

187 olgu incelenmiş, bunların yedisinde SFTP-C, altısında ABCA3 mutasyonları saptanmıştır. SFTP-C mutasyonu olan beş hasta CIP bir hasta pulmoner alveoler proteinoz (PAP), bir hasta fibrotik NSIP'tir. ABCA3 mutasyonu olan hastaların histopatolojik tanıları ise dört hastanın PAP, iki hastanın DIP'tir (12). Bizim hastalarımızın da %50'sinde akrabalık öyküsü olup iki LIP'lı hastamız kardeşler. Ancak ülkemizde bu mutasyonların genetik çalışması yapılamamaktadır. Bu nedenle sadece bu iki LIP'lı kardeşin mutasyon analizi yurtdışında bir merkeze gönderilmiş ve SFTP-C ve ABCA3 mutasyonları saptanmamıştır.

İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda klinik bulgular, hastalığı düşündürülen radyolojik bulgularla birlikte belirtisiz durumdan, öksürük, dispne, takipne ve egzersiz intoleransı gibi daha belirgin solunuma ait bulguların varlığı arasında değişkenlik gösterir (6). Hastaların %75'inde öksürük vardır; genellikle produktiftir değildir. Takipne ise %80'inde görülür ve genellikle ilk ve en sık görülen solunum bulgusudur (6). Fan ve ark. (13), Colorado Üniversitesi Hastanesi'nde, 1980-1994 yılları arasında izledikleri 99 İAH'lı çocuk hastanın klinik bulgularını ve fizik muayene bulgularını sistematik olarak değerlendirmişler ve başvuruda sık görülen belirtilerin öksürük, dispne, takipne, çekilmeler, egzersiz kısıtlanması ve sık solunum yolu enfeksiyonları olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da en sık görülen belirtiler öksürük, efor kapasitesinde azalma, morarma, nefes darlığı, balgam çıkarma ve büyüme geriliğidir.

En sık görülen klinik bulgular inspiratuar raller, takipne ve çekilmelerdir. Normal doğum öyküsü olan bir çocukta bu bulguların varlığı, İAH düşündürmelidir. Daha nadir ve daha ileri evre hastalıkta görülen bulgular ise çomak parmak ve egzersiz veya dinlenme durumunda siyanozdur (6). Bizim hastalarımızda da ilk muayenelerinde takipne (%70), raller (%60), çomak parmak (%70) ve siyanoz (%20) saptanmıştır.

İnterstisyel akciğer hastalıklarında laboratuvar testleri nadiren tanısaldır. Akciğer tutulumu ile ilişkili kolajen vasküler hastalıklar ve immün yetersizlikler gibi diğer sistemik hastalıkları dışlamakta yardımcıdırlar. Ayrıca, çocukluk çağında daha sık karşılaşılan kistik fibroz, tüberküloz veya kronik lipit aspirasyonu ile gastroözofageal reflü gibi solunum yolu hastalıklarını dışlamak için de laboratuvar testleri kullanılır. Bizim hastalarımızda da bu hastalıklar yönünden ayrıntılı laboratuvar incelemeleri yapılmış; sadece bir DIP'lı hastada hipogamaglobülinemi saptanmıştır.

İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğunda oda havasında hipoksemi saptanır. Hiperkarbi ise hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar (14). Bizim hastalarımızın da %80'inde oda havasında nabız oksimetresi ile ölçülen oksijen doygunluğu %92'nin altında (ort. %82) bulunmuştur.

Solunum fonksiyon testleri özgül bir bilgi sağlamasa da, İAH'ların tanı ve izleminde önemlidir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında genellikle düşük akciğer kompliyansı ve

azalmış akciğer hacimleri ile belirgin restriktif solunum bozukluğu görülür (14-18). Bizim çalışmamızda beş hastaya solunum fonksiyon testleri uygulanabilmiş; bunların dördünde restriktif bulgular saptanmıştır. Ortalama FVC değeri %51,2 (19-82)'dir. Sadece iki hastaya pletismografi uygulanabilmiş; vital kapasiteleri %84-%77 ve toplam akciğer kapasiteleri %85-%77 bulunmuştur.

İnterstisyel akciğer hastalığından şüphelenilen çocuklara, ilk değerlendirmede sıklıkla akciğer grafileri çekilir; fakat bunlardan elde edilen bilgiler çoğunlukla sınırlıdır. Biyopsi ile İAH olduğu kanıtlanmış bazı olguların akciğer grafilerinin normal olduğu bilinmektedir (6). İnterstisyel akciğer hastalıklı bir hastada tanı ve izlem için en güvenilir görüntüleme yöntemi YÇBT'dir. Çocuk literatüründe, İAH tanısında YÇBT'nin güvenilirliğinin arttığını gösteren yayınlar vardır (19-21). Çocukluk çağı İAH'larında YÇBT tanıda önemli olduğu kadar biyopsi yapılacak alanın seçiminde de yol göstericidir. Ayrıca hastalığın aktivitesi ve/veya ağırlığının izlenmesinde önemlidir (6). Erken evrede YÇBT bulguları yamasal buzlu cam opasiteleri, peribronşiyol veya sentrilobüler yerleşimli küçük nodüllerdir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde fibrotik lezyonlar görülebilir. Seely ve ark. (19) buzlu cam alanlarının sıklıkla subplevral alanlarda görüldüğünü, intralobüler çizgilenmeler, düzensiz interlobüler septal kalınlaşmalar ve bal peteği görünümünün daha az görülen bulgular olduğunu belirtmişlerdir. Üst loblarda, buzlu cam alanlarına komşu bölgelerde büyük subplevral hava kistleri çocukluk çağı İAH'larına özeldir. Bu kistler paraseptal veya düzensiz amfizem olarak yorumlanmaktadır (6). Bizim çalışmamızda, YÇBT çekilen dokuz hastanın dördünde buzlu cam, üçünde retikülönodüler görünüm, üçünde fibrotik çekintiler ve interlobüler kalınlaşmalar, üçünde yoğunluk değişiklikleri ve yama tarzı tutulum alanları, ikisinde çekilme bronşektazisi saptanmıştır.

Akciğer dokusunun histolojik değerlendirilmesi, birçok tanısal testin son basamağıdır. İnterstisyel akciğer hastalıklarının değişik tiplerinin tanımlanması ve bunların klinik öneminin artması ile histopatolojik değerlendirmenin önemi de giderek artmaktadır. Erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda İAH daha az anlaşılmış ve sınıflandırılabilmiştir. Fan ve ark. (5) tanısal bir gruplandırma yaparak İAH'ları üç gruba ayırmışlardır: 1) Etiolojisi bilinen İAH; 2) Etiolojisi bilinmeyen İAH; ve 3) süt çocukluğu dönemine özel İAH. Genelde çoğu biyopsiler ikinci ve üçüncü gruplardan alınmakta ve histopatolojik olarak interstisyel pnömoni tipleri olarak sınıflandırılmaktadır. Erişkinlerde ve çocuklarda akciğer dokusu alabilmek için değişik yöntemler kullanılabilir. En sık tercih edilen yöntemler açık akciğer biyopsisi ve video yardımcı torakoskopik biyopsidir. Diğerleri ise transbronşiyal akciğer biyopsisi ve perkütan iğne biyopsisidir; ancak bunların çocukluk çağı İAH'larında tanı ve sınıflandırmadaki rolleri henüz tam olarak belirlenmemiştir (22-24). Açık akciğer biyopsisi ile genellikle yeterli doku alınabilmektedir. Açık akciğer biyopsisi ile çocuk hastaların büyük kısmında (%93) özgül histopatolojik tanı elde edilebilmektedir. Biyopsi işlemi ile doğrudan ilişkili komplikasyonlar nadir (%11) görülmektedir (25). Bizim hastalarımızın tümünde

açık akciğer biyopsisi ile histopatolojik tanı için yeterli örnek alınabilmiştir. Akciğer fibrozlu bir hastamıza, biyopsi sonrası pnömotoraks nedeniyle uzun süreli göğüs tüpü uygulaması gerekmiştir. Histopatolojik inceleme ile, üç hastamıza NSIP, iki hastamıza LIP, iki hastamıza IPF, bir hastamıza UIP, bir hastamıza DIP, bir hastamıza da CIP tanıları konmuştur.

Çocuklarda İAH nadir görüldüğünden özgül tedavilerle ilgili kontrollü çalışmaların yapılması zordur. Tedavide kullanılan yöntemler, birkaç merkezden az sayıda olgu ile yapılan çalışmalardan kazanılan deneyimlerle belirlenir. Hastalığın seyri çok değişkendir; bazı olgular tedavi verilmeden de kendiliğinden iyileşebilirken (PIG, NEDCI gibi), bazıları da tüm tedavilere rağmen kötüleşebilir ve ölümcül gidiş gösterebilir. Hastaların çoğunluğu oksijen tedavisine ve özgül tedavilere gereksinim duyarlar. Ağızdan prednizolon (1-2 mg/kg/gün) veya damardan yoğun yüksek doz metilprednizolon, tek başlarına veya hidroklorokin ile birlikte, en sık kullanılan ilaç tedavileridir (7,26). Hastalığın daha hafif olduğu ve biyopside yaygın fibrotik değişiklikler görülen olgular tek başına hidroklorokin (6-10 mg/kg/gün, 2 dozda) ile tedavi edilebilir (27,28). Tedavide hangi ajanın kullanılacağı kararı akciğer biyopsi bulgularına göre verilir. Eğer yaygın deskuamasyon ve enflamasyon varsa steroidler seçilmelidir. Eğer artmış fibroz öncülü değişiklikler veya hidroklorokin tek başına tercih edilebilir. Ağır bulguları olan hastalarda her iki ajan birlikte kullanılır (6). Diğer tedavi seçenekleri, azatiyoprin, siklofosfamid, siklosporin veya metotreksat gibi immün baskılayıcı ajanlardır. Akciğer veya kalp-akciğer nakli de 10 yaş altında bile bir tedavi seçeneğidir (6). Bizim hastalarımızda da akciğer biyopsisi bulgularına göre, beş hastamıza sistemik steroid, iki hastamıza sistemik steroid ve hidroklorokin, iki hastamıza sistemik steroid ve endoksan, bir hastamıza sistemik steroid ve azatiyoprin tedavileri başlanmıştır. Sistemik steroid tedavisi ağızdan prednizolon (1-2 mg/kg/gün) olarak başlanmış ve klinik durumlarına göre kademeli şekilde azaltılarak kesim aşamasında yedi hastaya inhale steroid tedavisi eklenmiştir. İki hastanın belirtileri alevlendiği dönemde yoğun yüksek doz steroid (10-30 mg/kg/gün metil prednizolon, üç gün) tedavisi verilmiştir. Tüm hastaların oksijen doyumlukları izlenerek gerekli oldukça oksijen verilmiştir. On sekiz ay hastanemizde izlenen bir IPF'li hastada ise son dönem akciğer hastalığı gelişmiş ve bu hastaya akciğer nakli önerilmiştir.

İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda iyileşmeye öksürük veya nefes darlığında azalma, oksijen doyumluğunda artış, solunum işlevlerinde düzelme ile karar verilebilir. Akciğer grafisi ve YÇBT'deki bulguların düzelmesi ise 2-4 yıl gibi uzun bir zaman alır. Çocuklardaki çalışmalarda histopatolojik bulgular ile hastalığın gidişi arasında iyi bir uyum gösterilememiştir (14,29). Biyopside göreceli olarak daha ağır fibrozu olan bazı çocuklar daha iyi düzelme gösterirken daha hafif deskuamasyonu olan hastalar daha kötü bir gidiş gösterebilirler. Bu durum, muhtemelen, hastalığın akciğerin farklı bölgelerinde farklı ağırlıkta seyretmesiyle ilişkilidir (6). Bizim hastalarımızda, akciğer biyopsi bulguları ile hastalığın ilerleyişi arasında bir ilişki kurabilmek için hasta sayısı çok azdır. Ancak

diğerlerine göre daha geç tanı almış olan iki hastanın klinik durumlarının giderek kötüleştiği ve tedaviye cevap vermedikleri gözlenmiştir. Sonuçta, idiyopatik interstisyel pnömoni olgularının %40-65'inin kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermesi beklenmektedir (29). Bizim hastalarımızın da %55,5'i kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermiştir. Kısa dönem izlemlerinde dokuz hastanın üçünde iyileşme görülmüş; iki hastanın klinik durumları devamlı olarak izlenmektedir.

Sonuç olarak, normal doğum öyküsü olan ve üç aydan uzun süre öksürük, dispne, takipne, siyanoz, büyüme geriliği gibi İAH düşündürülen belirti ve bulguları olan her çocuk bu hastalık açısından araştırılmalıdır. Çocuklarda İAH'ın erken tanı ve tedavisi seyri etkilemektedir. Histopatolojik tanı için gerekli olan akciğer biyopsisi halen nadir başvurulabilen bir yöntemken hastalığın bir grubunun genetik tanısı için gerekli SFTP-B ve SFTP-C mutasyonları ve ABCA3 mutasyonu ülkemizde çalışılmamaktadır. Sayıları az gibi görülse de, şüphelenildikçe tanı alacak hastaların sayısının artacağı düşünülmektedir. Nadir gibi görülen, geniş yelpazeli bu hastalık grubunda uygun tanı, tedavi ve izlem yöntemleri oluşturabilmek için genetik çalışmaların da yapılabileceği çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

### Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

### Kaynaklar

1. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 939-42.
2. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 23-9.
3. Das S, Langston C, Fan LL. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 325-31.
4. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphan J Rare Dis* 2010; 5: 22.
5. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 369-78.
6. Clement A, ERS Task Force. T Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24(4): 686-97.
7. Fan LL, Langston C. Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1466-7.
8. Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, Dean M, Noguee LM. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1026-31.
9. Noguee LM. Genetic mechanisms of surfactant deficiency. *Biol neonate* 2004; 85: 314-8.
10. Noguee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest* 2002; 121(Suppl 3): 20-1.
11. Deterding R, Fan LL. S Surfactant dysfunction mutations in children's interstitial lung disease and beyond. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 940-1.
12. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1120-8.
13. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics* 1998; 101: 82-5.
14. Sharief N, Crawford OF, Dinwiddie R. Fibrosing alveolitis and desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 359-65.
15. Kerem E, Bentur L, England S, et al. Sequential pulmonary function measurements during treatment of infantile chronic interstitial pneumonitis. *J Pediatr* 1990; 116: 61-7.
16. Gaultier C, Chaussain M, Boulé M, et al. Lung function in interstitial lung diseases in children. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16: 57-66.
17. Z Zapletal A, Houstk J, Samánek M, Copová M, Paul T. Lung function in children and adolescents with idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1: 154-66.
18. Steinkamp G, Müller KM, Schirg E, von der Hardt H. Fibrosing alveolitis in childhood. A long-term follow-up. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 823-31.
19. Seely JM, Effmann EL, Müller NL. High-resolution CT of pediatric lung disease: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1269-75.
20. Lynch DA, Hay T, Newell JD Jr, Divgi VD, Fan LL. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 713-8.
21. Copley SJ, Padley SP. High-resolution CT of paediatric lung disease. *Eur Radiol* 2001; 11: 2564-75.
22. Smyth RL, Carty H, Thomas H, van Velzen D, Heaf D. Diagnosis of interstitial lung disease by a percutaneous lung biopsy sample. *Arch Dis Child* 1994; 70: 143-4.
23. Spencer DA, Alton HM, Raafat F, Weller PH. Combined percutaneous lung biopsy and high-resolution computed tomography in the diagnosis and management of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 111-6.
24. Whitehead B, Scott JP, Helms P, et al. Technique and use of transbronchial biopsy in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12: 240-6.
25. Coren ME, Nicholson AG, Goldstraw P, Rosenthal M, Bush A. Open lung biopsy for diffuse interstitial lung disease in children. *Eur Resp J* 1999; 14: 817-21.
26. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-96.
27. Balasubramanyan N, Murphy A, O'Sullivan J, O'Connell EJ. Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 55-61.
28. Blyth C, Lane C. Hydroxychloroquine retinopathy: is screening necessary? *BMJ* 1998; 316: 716-7.
29. No authors listed. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.