

RESPIRATUAR BRONŞİYOLİT İLE İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

RESPIRATORY BRONCHIOLITIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Uğur GÖNLÜGÜR

İbrahim AKKURT

Tanseli GÖNLÜGÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

Anahtar sözcükler: Bronşiyolit, respiratuar, akciğer hastalıkları, interstisyel, sigara

Key words: Bronchiolitis, respiratory, lung diseases, interstitial, smoking

ÖZET

Respiratuar bronşiyolit başlıca sigara içicilerinde görülen, respiratuar bronşiyollerin sık gözlenen bir enflamatuar lezyonudur. Histolojik görünüm, respiratuar bronşiyoller ile komşu hava boşluklarındaki pigmente makrofajlar ve minimal mural enflamasyon ile karakterizedir. Bazen sigara içicilerinin bronşiyoliti diye de adlandırılan respiratuar bronşiyolit genelde hafif olup olguların çoğu asemptomatiktir. Bazı olgularda alveoldeki kümeleşme ve bronşiyoldeki enflamasyon bir interstisyel akciğer hastalığının klinik, fizyolojik ve radyolojik bulgularını oluşturabilecek kadar şiddetli olabilmektedir. Biz bu yazımızda respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı hakkındaki literatürü derledik.

GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalıkları, etiolojisi bilinen ve bilinmeyen tipleri ile pek çok heterojen hastalığı kapsamaktadır. Sigaranın neden olduğu havayolu hastalıkları konusunda geniş bir bilgiye sahip olmakla beraber sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları konusunda ülkemiz literatüründe fazla bir bilgi yoktur. Her ne kadar idiyopatik pulmoner fibrozis, histiyositozis-X ve deskuamatif interstis-

SUMMARY

Respiratory bronchiolitis is a common inflammatory lesion of respiratory bronchioles that occurs mainly in smokers. The histological appearance is characterized by the accumulation of pigmented macrophages within respiratory bronchioles and surrounding airspaces with minimal mural inflammation. Respiratory bronchiolitis, sometimes called smoker's bronchiolitis, is usually mild and the majority of patients are asymptomatic. In some patients, the extent of alveolar accumulation and bronchiolar inflammation is severe enough to cause clinical, physiological, and radiological features of interstitial lung disease. In this paper, we reviewed related literature of respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease.

yel pnömoni de sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarından sayılmakla beraber (1) biz bu yazımızda respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığından (RBIAH) bahsetmeyi uygun bulduk.

Respiratuar bronşiyolit

Respiratuar bronşiyolit (RB) ilk kez 1974'de Niewoehner ve arkadaşları tarafından genç sigara içicilerinde tanımlanmıştır (2). Respi-

ratuar bronşiyolit, sigara içicilerinde gözlenen klasik bir patolojik bulgu olup RB tanısı için açık akciğer biyopsisi yapılması gerekmektedir (2,3). Açık akciğer biyopsisinde RB saptanan 109 olgunun 107'sinden sigara öyküsü alınmıştır. Sorgulama derinleştirildiğinde içmediğini ifade eden bir olgunun 54 yıl önce 3 yıl süreyle sigara kullandığını, diğer olgunun (kadın) ise "hiç içmedim" demesine rağmen kızının "annem arada bir içer" dediği saptanmıştır. Sigara kullanımının son derece iyi bir histolojik belirteci olan RB, kişi sigarayı bıraktıktan yıllar sonra bile saptanabilmektedir. Aktif sigara içicilerinin %100'ünde, 3 yıl önce sigarayı bırakan 36 olgunun 15'inde (%42), 5 yıl önce sigarayı bırakan 30 hastanın 10'unda (%33) RB gözlenmiştir (4). Aktif veya geçmişte sigara içmiş popülasyonda RB oranı %49-89 arasında değişmektedir (4,5). Bununla beraber açık akciğer biyopsisi ile sigara içicilerinin %24'ünde RB saptadığını bildiren araştırmacılar da vardır. Ancak bu araştırmacılar sigara içiminin diğer bir histolojik kriteri olan pigment makrofajları olgularının sadece %69'unda görebilmişlerdir (6).

Sigaraya bağlı RB'de alveoler makrofajların sitoplazmasında sarı-kahverengi bir pigment birikmektedir (4). Sigara içen bir insanın akciğeri sağlam bir bireye nakledildiğinde pigment makrofajların oranı önceden %98 iken iki yıl sonra %59'a ve üç yıl sonra %3'e düşmüştür (7). Makrofajlar Prusya mavisini boyadıklarında bu inklüzyonların boyayı tuttukları ancak boyanma paterninin hemosiderine bağlı kaba-granüle boyanmadan farklı olarak ince-diffüz olduğu izlenmiştir. Makrofaj sitoplazmasındaki bu granüller Prusya mavisini dışında diastazlı periyodik asid-Schiff boyasıyla da kuvvetle boyanırlar (3). Ultrastrüktürel çalışmalar bu çok sayıda kompleks fagolizozomun kaolinit (bir alüminyum silikat) içerdiğini ortaya koymuştur. Dolay-

sıyla akciğer dokusunda kaolinit varlığının da kişinin sigara içip içmediğinin bir kriteri olarak kullanılması mümkündür (2).

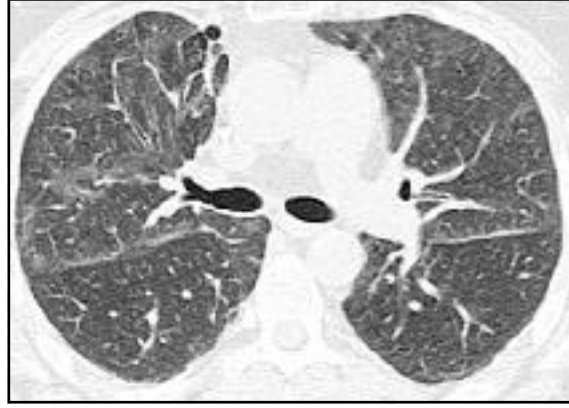
Respiratuar bronşiyolitteki patolojik değişiklikler, sigara dışında, başta asbest ve non-asbestiform lifler olmak üzere diğer inhaler hasarlayıcılara da bağlı olabilir (8). Sigaraya bağlı RB'de respiratuar bronşiyol lümeninde pigment makrofaj kümelenmesine ek olarak hafif peribronşiyoler enflamasyon ve minimal fibrozis görülürken (1,3,4,9) asbest veya asbestiform mineral lif maruziyetlerinde belirgin mural fibrozis ve karbon, demir gibi pigmentlerin birikimi göze çarpar. Kişi asbeste maruz kalmışsa "asbest body" görülebilir (2). Toksik gazların inhalasyonu, hipersensitivite reaksiyonları, enfeksiyonlar, ilaçlar, bağdoku hastalıkları, transplant rejeksiyonu (3,9) dışında kanserlerin seyri sırasında da (4) RB ortaya çıkabilmektedir.

RB olguları çoğunlukla asemptomatiktir. Her sigara içicisinde az çok bir RB gelişse de bunun klinik bir önemi yoktur (9). Bu olgularda akciğer grafisi hatta yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çoğunlukla normal çıkmaktadır. Diğer yandan sigara içimi, RB'den bağımsız olarak buzlu cam görünümüne neden olabilir ve bu durum "smokers alveolitis" diye adlandırılır. Solunum fonksiyon testlerinde hafif restriktif etkilenme, akciğer grafisinde interstisyel izlerin arttığı bir sigara içicisinde akla RB gelmelidir (2). Radyolojik bulgu veren RB olgularında en sık YRBT bulguları: 3-5 mm. çaplı, düzensiz sınırlı sentrilobüler mikronodüller, buzlu-cam görünümü ve santrasiner amfizemdir (6,10). Respiratuar bronşiyollerdeki enflamatuar süreç bazı olgularda, interstisyel akciğer hastalığının klinik, fizyolojik ve radyolojik bulgularına yol açacak kadar şiddetli olabilmektedir (3).

Respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

Hastalık genellikle 30-40'lı yaşlarda ortaya çıkar ve daha çok erkekleri tutar (2,3,8). Olguların hemen hepsi sigara içicisi olup klinik bulgular deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP)'ten farklı değildir. Nefes darlığı, öksürük, balgam en sık görülen semptomlardır (11). Çomak parmak beklenen bir bulgu değildir (8). Bir çalışmada çomak parmak, 36 DIP olgusunun %42'sinde gözlenmiş iken 18 RBIAH olgusunun hiçbirisinde gözlenmemiştir (3). Akciğer oskültasyonunda hastaların yarısında raller duyulabilir (8). Solunum fonksiyon testleri normal çıkabilirse de genellikle hafif-orta dereceli kombine defekt göze çarpar (8,12). Difüzyon kapasitesi %80'in altındadır (3,12). Arter kan gazında hafif-orta dereceli hipoksemi vardır (11,13). Akciğer grafisi olguların %20-30'unda normal (8,11) iken %65-75'inde daha çok alt zonları tutan bilateral retiküler veya retikülonodüler opasiteler vardır (2,3,8). Eskiden kullanılan "kirli akciğer" teriminin RB veya RBIAH ile bir ilişkisi olabilir.

RBIAH'da en sık görülen YRBT bulguları Resim 1'de de görüleceği üzere: bronşiyal duvar kalınlaşmaları (%90), sentrilobüler mikronodüller (%38-71), buzlu-cam görünümü (%50-67) ve sentrilobüler amfizemdir (%57) (10,11,13). Her ne kadar bazı araştırmacılar RBIAH'de patolojik bulgularla solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon bulmasa da (4) başka araştırmacılar sentrilobüler nodüllerin respiratuar bronşiyoldeki enflamatuar süreç ve respiratuar bronşiyol lümenindeki makrofaj yoğunluğu ile ilişkili olduğunu, alveoler boşluktaki makrofaj yoğunluğu ile buzlu-cam görünümü ve bronşiyal duvar kalınlaşmaları arasında bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Bronşiyal duvar kalınlaşmaları aynı zamanda içilen (paket yılı) sigara miktarı ile pozitif korelasyon göstermiş iken buzlu-cam görünümleri arteriyel



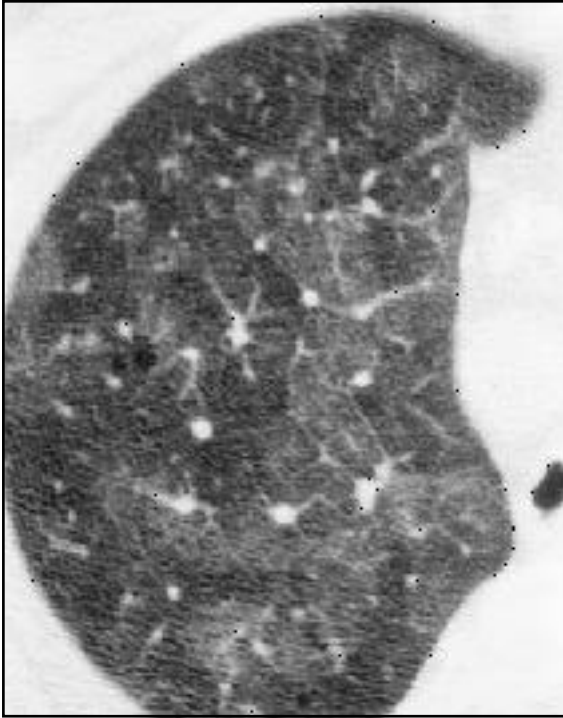
Resim 1. RBIAH olgusunda sağda buzlu cam görünümü, solda ise mikronodüller izleniyor.

oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon göstermiştir (11). Tüm bunlara karşın RBIAH'de normal YRBT ile karşılaşılabilir. Bilindiği üzere sarkoidozis, asbestozis hatta lenfanjitis karsinomatozida bile nadiren normal YRBT gözlenebilmektedir (12).

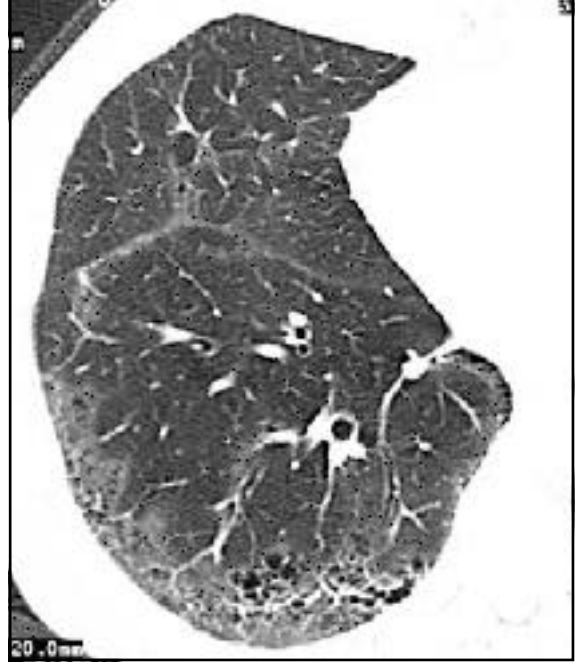
RBIAH'de temel histopatolojik bulgu respiratuar bronşiyol merkezi ve komşu alveollerin interstisyumunda lenfosit ve histiyositlerden ibaret ılımlı bir enflamatuar reaksiyon ve intraluminal pigmente makrofajlardır. Alveolü döşeyen hücrelerde hiperplazi, peribronşiyoler alveoler septalarda hafif bir kalınlaşma ve minimal fibrozis sıklıkla vardır. Hastalık asinusun merkezinde yoğunlaşmakla beraber havayollarından uzak akciğer parankiması çoğunlukla normaldir (1,2,9,12,13).

RBIAH patolojik olarak en sık DIP ile karışmaktadır. Literatürde transbronşiyal biyopsi ile DIP tanısı alanlara açık akciğer biyopsisi yapıldığında tanısı RBIAH olarak değişen olgular tanımlanmıştır (14). DIP ilk kez 1965'de Liebow ve ark. (3) tarafından alveoler boşluklarda makrofaj kümeleşmesi, tip II pnömosit hiperplazisi ve diffüz alveoler septal kalınlaşmalar ile karakterize bir tablo olarak tarif edilmiştir. DIP olgularının %85'inden fazlası sigara içicisi olup hastalık seyrinde buzlu-

cam görünümü (Resim 2) ve difüzyon kapasitesinde düşüklük görülebilmektedir (3,10). Bazı araştırmacılar DIP ile RBIAH'yi aynı hastalığın farklı fenotipleri olabileceğini öne sürse de (3) DIP genellikle daha yaşlı bireyleri tutmakta, semptomlar ve akciğer fonksiyonlarındaki kısıtlanma daha belirgin olmaktadır. RBIAH hemen her zaman sigara içicilerinde görülmekle beraber DIP sigara içmeyenlerde de ortaya çıkabilmekte, hatta pnömokonyoz ve ilaç reaksiyonlarına eşlik edebilmektedir. Tüm RBIAH olgularında sigaranın kesilmesiyle hastalık progresyonu durdurulabilmekte, oysa DIP kortikoterapiye rağmen akciğer fibrozisine gidebilmektedir. DIP'de gerek fibrozis gerekse buzlu-cam görünümüleri subplevral alana afinite göstermektedir (Resim 3). RB'yi RBIAH'den veya RBIAH'yi DIP'den ayıran spesifik bir patolojik bulgu olmamasına rağmen ayırıcı tanıda esas olan interstisyel tutuluşun lokalizasyonu (RBIAH'de santrasiner,



Resim 2. Bir DIP olgusunda buzlu cam görünümüleri.



Resim 3. Subplevral alanda tutuluş gösteren bir DIP olgusu.

DIP'de panasiner) ve yaygınlığıdır (RBIAH'de yamalı, DIP'de diffüz). RBIAH'de fibrotik reaksiyon hafif olup peribronşiyoler alanlarda bulunmaktadır. Oysa DIP'de fibrozis daha diffüz bir özellik sergilemekte ve alveoler septalara uzanmaktadır. Yine havayollarındaki pigmente makrofaj birikimi DIP'de daha belirgindir (3,4,10,15).

RBIAH, sigara ile ilişkili bir başka hastalık olan histiyositozis-x ile de karışabilir. Histiyositozis-x olgularının %90'nı sigara içicisi olduğu için bu olgularda da amfizem ve havayollarında pigmente makrofajlara rastlanabilmektedir. Hastalık radyolojik olarak mikronodüller ve kistler ile retiküler bir patern sergiler. Nodüler lezyonlar kavitasyon ile farklı boyutlarda kistlere dönüşürler ve daha çok üst loblarda yerleşim gösterirler. HRCT bu durumda ayırıcı tanıda çok önemli bir yer tutmaktadır (15,16).

Sigara ile ilişkili bir interstisyel akciğer hastalığı olan birisinde tedavide ilk yapılması

gereken sigaranın kesilmesidir (1). Kortikoterapi ile hem radyolojik bulgularda hem de akciğer fonksiyonlarında iyileşmeler olduğu gösterilmiş olsa da (13) RBIAH'in prognozu gayet iyi olduğundan kortikoterapinin gerekliliği tartışmalıdır. Tıbbi tedavi almaksızın sigaranın kesilmesiyle 4.5 sene asemptomatik kalan olgular vardır (2). Ortalama 67 ay boyunca takip edilen 16 RBIAH olgusunun hiçbirisi kötüleşmez iken ortalama 108 ay takip edilen 25 DIP olgusunun %32'si ölmüş-

tür (3). Diğer yandan bugüne dek RBIAH'der ölüm bildirilmemiştir (8).

Sonuç olarak küçük havayolu hastalığı olanlarda HRCT ayırıcı tanıda çok faydalı bir teknik olmakla beraber DIP ve RBIAH ayırıcı tanısı için açık akciğer biyopsisi yapılmalıdır. Hemen her sigara içicisinde az çok bir RB oluşsa da gerek RB gerekse RBIAH tanısı alan semptomatik olgularda sigaranın bırakılması tedavi açısından yeterli gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung disease: a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-32.
2. Myers JL, Veal CF jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 880-4.
3. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1373-80.
4. 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: 647-53.
5. Cottin V, Streichenberger N, Gamondes JP, et al. Respiratory bronchiolitis in smokers with spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 1998; 12: 702-4.
6. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, et al. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations. *Radiology* 1993; 186: 643-51.
7. Marques LJ, Teschler H, Guzman J, et al. Smoker's lung transplanted to a nonsmoker: long-term detection of smoker's macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1700-2.
8. 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: 1009-14.
9. Colby TV. Bronchiolitis: pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 101-9.
10. Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, et al. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamative interstitial pneumonia: Different entities or part of the spectrum of the same disease process? *Am J Roent* 1999; 173: 1617-22.
11. Park JS, Brown KK, Tuder RM, et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: Radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 13-20.
12. Holt RM, Schmidt RA, Godwin JD, Raghu G. High resolution CT in respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 46-50.
13. King TE jr. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Clin Chest Med* 1993; 14: 693-8.
14. Wall C, Gaensler E, Carrington C, Hayes J. Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 280-5.

15. Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: Histopathological and imaging perspectives. Clin Radiol 2003; 58: 259-68.
16. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1277-92.

Yazıřma Adresi:

Dr. Uğur GÖNLÜGÜR
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
58140, Sivas
Tel : (0.346) 219 12 84
E-mail: gonlugur@e-kolay.net
