

STEROİD TEDAVİSİ İLE GERİLEYEN BİR AKUT İNTERSTİSYEL PNÖMONİ OLGUSU

AN AKUT İNTERSTİSYEL PNÖMONİ CASE THAT SUBSIDES WITH STEROID TREATMENT

Dr. Ayşe Gözü^a,
Dr. Sezgi Şahin^a,
Dr. Şerife Nilgün Kalaç^a,
Dr. Yetkin Ağaçkiran^b,
Dr. Ülkü Yazıcı^c,
Dr. Gülnur Önde Üçoluk^a,
Dr. Belgin Samurkaşoğlu^a

^aAtatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

^bAtatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

^cAtatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Gıyas AYBERK
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
Bilkent ANKARA
giyas67@hotmail.com

ÖZET: Elli altı yaşında kadın hasta 1 ay önce 2 haftadır devam eden kuru öksürük şikayeti ve Toraks BT'de bilateral alt loblarda pnömonik konsolidasyon alanları olmasından dolayı atipik pnömoni tanısı ile levofloksasin tedavisi almıştı. Fizik muayenesinde bilateral kreptan raller mevcuttu. Rutin hemogram ve biyokimya değerleri LDH yüksekliği dışında normaldi. Sedim: 109mm/h. Antibiyotik tedavi sonrası istenen kontrol Toraks BT'de radyolojik regresyon izlenmedi. Bu nedenle alınan transbronşial biopsi ile tanıya ulaşılamaması üzerine hastaya açık akciğer biyopsisi yapıldı. Wedge rezeksiyon ile alınan dokuların patolojik incelemesi diffüz alveolar hasar ile uyumlu geldi. Enfeksiyonlar, toksik inhalasyon, bazı ilaçlar, akut dönemde radyasyon, alveolar hemoraji sendromları, kalp yetmezliği, bağ dokusu hastalıkları ve vaskülitler diffüz alveolar hasara neden olabilir. Olgumuzda bu nedenler ekarte edilerek akut interstisyel pnömoni (AİP) tanısı konuldu. AİP'te mortalite oranı oldukça yüksektir. Ancak olgumuzda yüksek doz sistemik steroid tedavisi ile tam klinik ve radyolojik düzelme elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut, İnterstisyel, Pnömoni, Diffüz, Alveolar Hasar.

ABSTRACT: A fifty-six years old woman patient who had dry cough for two weeks and whose Thorax CT revealed consolidations areas in lower lobes bilaterally, was given levofloxacin therapy on the diagnosis of atypical pneumonia. In physical examination, ralles in both hemithorax were detected. Routine biochemistry and hemogram values were totally normal except a rise in LDH. Sedimentation rate was 109mm/h. Thorax CT performed after antibiotic therapy showed that there was no radiologic regression. After a non-diagnostic transbronchial biopsy, the patient underwent open lung biopsy. The pathologic evaluation of the wedge resection material revealed diffuse alveolar damage. Infections, toxic inhalation, drugs, radiation in acute phase, syndromes of alveolar hemorrhage, congestive heart failure, connective tissue diseases and vasculitis may trigger off diffuse alveolar damage. Exclusion of all these reasons yielded the diagnosis of acute interstitial pneumonia. Although the high mortality rate was excepted in AIP, total radiologic and clinic remission was obtained with high dose systemic steroid therapy.

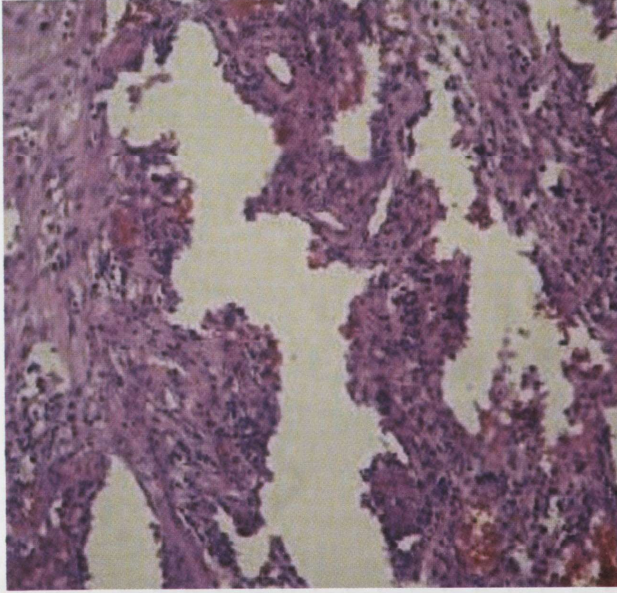
Key words: Acute, Interstitial, Pneumonia, Diffuse, Alveolar Damage.

GİRİŞ

İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP), nedeni tam olarak bilinmeyen, akciğer parankiminde oluşan hasardan kaynaklanan, farklı oranlarda inflamasyon ve fibrozisin hâkim olduğu, neoplastik olmayan, bir grup hastalıktan oluşmaktadır (1). İdiyopatik interstisyel pnömoniler, *Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği'nin 2002 Uzlaşma Raporu*'na göre yedi klinikopatolojik gruba ayrılmıştır. Bu gruplar, görülme sıklıklarına göre sırasıyla idiyopatik pulmoner fibrozis, non-spesifik interstisyel pnömoni, respiratuvar bronşiolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, deskuamatif interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, akut interstisyel pnömoni (AİP) ve lenfositik interstisyel pnömoniden oluşmaktadır. Akut interstisyel pnömoni, %2'den daha az görülme sıklığı ile en nadir idiyopatik interstisyel pnömonilerden biridir (2).

OLGU SUNUMU

Elli altı yaşında bir ev hanımı olan kadın hasta, 2 haftadır devam eden kuru öksürük yakınması ile dış merkeze başvurmuş ve Toraks tomografisinde (BT) bilateral alt loblarda hava bronkogramı içeren, düzensiz sınırlı pnömonik konsolidasyon alanları tespit edilmesi üzerine hastanemize yönlendirilmiş. Atipik pnömoni ön tanısı ile levofloksasin tedavisi başlanmış olan hastanın başvuru anındaki fizik muayenesinde bilateral inspiratuvar raller mevcuttu. Hemogramda; lökosit:8600/ μ L, Hg:11.8 g/dl, Platelet:319.000/ μ L. Eozinofil sayısı:200/ mm^3 . Sedim:109 mm/sa idi. Biyokimya değerlerinde sadece LDH yüksekliği (242 IU/L) mevcuttu. Arter kan gazında (AKG) PCO_2 :31.3 mm



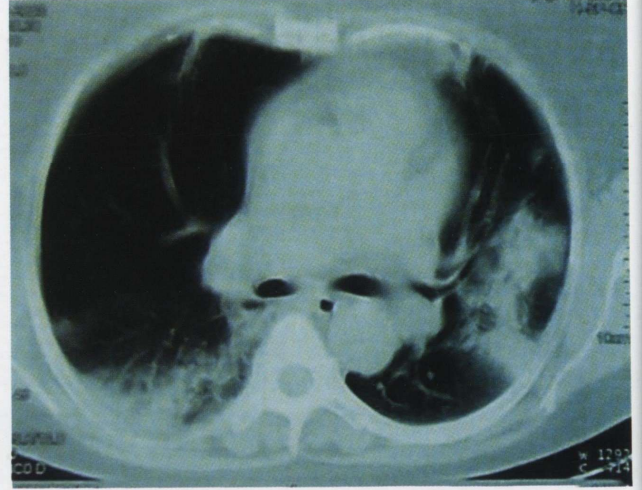
Resim 1: Diffüz alveolar hasar, açık akciğer biyopsisi, H&E, X40

Hg, PO_2 :62.5 mmHg, pH:7.47 SO_2 :%97,5 idi. Kollajen doku belirteçleri normal olarak bulundu. Balgam ARB teksifle 3 kez menfi idi. Bronkoskopide patolojik bulgu saptanmadı. Sağ alt lobdan alınan bronş lavajı iltihap tablosu ile uyumlu olarak geldi. Elektrokardiyografide nadir ventriküler ekstrasistoller mevcuttu. Ekokardiografide PAB:35 mmHg, EF:%62 idi. Antibiyotik tedavisi sonrası birinci ayda istenen kontrol Toraks BT'de lezyonlarda regresyon saptanmaması üzerine yapılan transbronşial biyopsi, arada bağ dokusu artımı gösteren interstisyel doku parçacıkları içeren konjesyone akciğer parankimi olarak raporlandı. Hasta solunum fonksiyon testlerine uyum sağlayamadı. Tekrarlanan AKG'de PCO_2 :40 mmHg, PO_2 :61 mmHg, pH:7.44

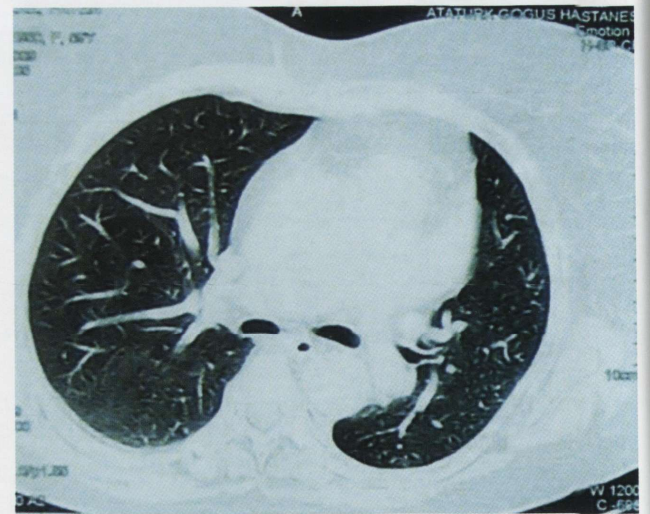
SO_2 :%88,7, P(A-a)O_2 : 39 idi.

İnterstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile açık akciğer biopsisi yapılması planlandı. Sol üst ve alt lobtan wedge rezeksiyon ile alınan dokuların histopatolojik incelemesinde; üst lobda daha şiddetli olmak üzere diffüz tutulum izlenen alveoler septalarda daha belirgin olmak üzere fibrozisle organizasyon gösteren interstisyel akut inflamasyon, alveollerde yer yer fibrin birikimi ve bu alanlarda tip II pnömosit hiperplazisiyle karakterize diffüz alveoler hasarın organizasyon evresiyle uyumlu histopatolojik patern izlendi (Resim1).

İnfeksiyonlar, toksik inhalasyon, bazı ilaçlar (mtx, altın, kemoterapötikler- bleomisin, mitomisi, busulfan,



Resim 2: Tedavi öncesi Toraks BT'de bilateral hava bronkogramı içeren düzensiz sınırlı konsolide alanlar



Resim 3: Tedavi sonrası Toraks BT'de infiltrasyonlarda regresyon.

siklofosfamid, klorambusil, melfelan, vinblastin, tak-sanlar, etoposid) akut dönemde radyasyon, alveoler hemoraji sendromları, kalp yetmezliği, bağ dokusu hastalıkları ve vaskülitler diffüz alveolar hasara neden olabilir. Sunulan olguda enfeksiyon kliniği mevcut değildi. Toksik inhalasyon, radyasyon maruziyeti veya ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Hemoglobinde düşme saptanmaması ve DLCO'da artış olmaması nedeni ile alveoler hemoraji sendromları ekarte edildi. Kollajen doku belirteçlerinin normal olması, hematüri ya da deri lezyonları olmaması nedeni ile vaskülit ya da bağ dokusu hastalıkları tanısından uzaklaştırıldı. Hastanın hikayesinden 5 ay önce geçirdiği disk hernisi operasyonu öncesinde preoperatif değerlendirme amacıyla çekilen PA akciğer grafisinde herhangi bir patoloji saptanmadığı öğrenildi. Tüm olası etyolojiler ekarte edildikten sonra akut interstisyel pnömoni tanısı konuldu.

Yüksek doz sistemik steroid tedavisi (120mgr/gün deflazakort) başlanan hastada tedavinin birinci ayında belirgin klinik ve radyolojik düzelme sağlandı. AKG'da pCO₂: 32mmHg pO₂:80mmHg pH: 7,46 SO₂: %96 idi. P(A-a): 29'a geriledi. Solunum fonksiyon testlerinde tedavinin birinci ayında FVC:%75 FEV1:%71, FEV1/FVC:%103, MEF25-75:%51 iken dokuzuncu ayında FVC:%94, FEV1:%89, FEV1/FVC:%103, MEF25-75:%62 olarak saptandı. Kademeli olarak doz azaltılarak tedavi bir yıla tamamlandı. Tedavi sonrası 3. ayda çekilen Toraks BT'de tüm infiltrasyonların gerilediği görülmektedir (Resim 2-3).

TARTIŞMA

Akut interstisyel pnömoni, ilk olarak 1935 ve 1944'te L. Hamman ve A.Rich tarafından, hızlı ilerleyen diffüz interstisyel pnömoni ve fibrozisle karakterize bir akciğer hastalığından kaybedilen dört hasta üzerinden tanımlanmıştır (3,4). Akut interstisyel pnömoni, Hamman-Rich sendromu ile sinonim olarak kullanılmaktadır. AİP tanısı için önerilen kriterler; semptomların 60 günden kısa süreli olması, radyolojik olarak bilateral diffüz infiltrasyonların varlığı, akciğer biopsisinde organize veya proliferatif diffüz alveolar hasarın saptanması, bilinen bir predispozan faktör ya da altta yatan hastalık bulunmaması ve önceki akciğer filmlerinin normal olmasıdır (5). Olgumuz tüm kriterleri karşılamaktadır.

Patolojisinde, hem alveoler epitel hem de vasküler

endotel hücrelerinde meydana gelen akut hasar sonucu artan sitokinlerin yol açtığı nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu ile oluşan diffüz alveolar hasar (DAH) sorumludur. Proinflamatuvar sitokinler (IL6, TNF-alfa) artarken antiinflamatuvar sitokinler (IL-1 reseptör antagonisti, çözünür TNF reseptörü) azalır. Bu nedenle devam eden akciğer hasarı ile alveollerde epitel hücreleri, bazal membran üzerine çökerek hiyalen membranlar oluştururlar. Hiyalen membranlar, inflamatuvar hücrelerin, fibroblastlar ve myofibroblastların alveolar boşluğa geçişini kolaylaştırır. Tip II pnömositlerde belirgin hiperplazi görülür. Miyofibroblastlar ve fibroblastlar alveoler boşluk içinde ve interstisyumda kollajen ve diğer matriks proteinlerini sentezleyerek matriks organizasyonuna neden olurlar (6). İlk epitel hasarından sonra hücresel tamir ya da fibrozis gelişiminin TNF-alfa veya TGF-beta1 genetik polimorfizmiyle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (5).

Diffüz alveoler hasar; enfeksiyonlar, toksik inhalasyon, bazı ilaçlar, akut dönemde radyasyon, alveoler hemoraji sendromları, kalp yetmezliği, bağ dokusu hastalıkları ve vaskülitlerde de görülebilen bir durumdur. Eksudatif (erken) ve proliferatif (geç) olmak üzere iki evreye ayrılmıştır. Proliferatif fazda alınan biyopsi örneklerinde bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) ve non-spesifik interstisyel pnömoniyi (NSIP) ayırıcı tanıda ekarte etmek güç olabilir. BOOP ve NSIP'da steroid tedavisi ile anlamlı klinik düzelme görülebileceğinden bu iki hastalığın ayırıcı tanısı önemlidir (7). İdiyopatik pulmoner fibrozisin akut alevlenmelerinde de eksudatif ve proliferatif faz bir arada bulunabilmektedir. Bu durumda klinik ve radyolojik bulgular ile tanıya gidilmelidir. Olgumuzda olduğu gibi semptomların akut gelişmesi ve daha önceki radyolojik incelemelerde interstisyel patern görülmemesi, aynı histopatolojik paternin görülebileceği diğer idiyopatik interstisyel pnömonilerin ekarte edilmesini sağlar (5,8). Ayırıcı tanıda hipersensitivite pnömonisi (HSP) ve akut eozinofilik pnömoni de düşünülmelidir (1). Ancak sunulan olguda eozinofil sayısının normal olması, öyküsünde HSP'ye yol açabilecek çevresel bir maruziyetin olmaması ile bu tanılardan uzaklaştırılmıştır.

Akut interstisyel pnömoninin görüldüğü ortalama yaş 50'dir. Cinsiyet ayrımı yoktur. Başlangıçta viral üst solunum yolu enfeksiyonunu düşündüren semp-

tomlar, birkaç günde şiddetli egzersiz dispnesine dönüşebilir. Hastaların çoğunda solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon gereksinimi vardır. Bu nedenle AİP'deki klinik tablo ARDS'ye benzetilmektedir. Yaygın pnömonik konsolidasyon bulguları ve belirgin diffüz raller mevcuttur. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern ve diffüzyon kapasitesinde azalma görülür (8,9). Bu klinik tablo sunulan olgu ile örtüşmektedir. Ancak olgumuzda mekanik ventilasyon gereksinimi olmamıştır.

Akut interstisyel pnömonideki tipik radyolojik bulgular, bilateral simetrik hava bronkogramı içeren konsolidasyonlar ve buzlu cam opasiteleridir. Radyolojik görünüm hızla değişir ve günler içinde yaygınlığı, klinik tabloya paralel olarak artar. Ayrıca, parankim distorsiyonu, traksiyon bronşiektazileri, bronkovasküler yapılar ve interlobüler septalarda kalınlaşmalar da görülebilir. Tüm zonlarda tutulum görülebilir (10). Ichikado ve ark., bir çalışmada, buzlu cam görünümünün ve traksiyon bronşiektazilerinin yaygınlığının AİP prognozunu belirlemede önemli bir prediktif faktör olduğunu belirtmektedir (11).

Bronkoalveolar lavaj (BAL) tanıyı desteklemek için kullanılabilir, ancak tanısal değeri tam olarak bilinmemektedir. Bonaccorsi ve ark.'ın yayımladığı dört

olguluk bir seride BAL'da artmış selülarite ve nötrofil hakimiyeti görülmüştür. Ayrıca BAL'da atipik epitel hücrelerin varlığı ve ekstraselüler amorf materyalin görülmesi DAH'ın sitolojik işaretleri olarak gösterilmektedir (12).

Tedavide sıklıkla yüksek doz parenteral kortikosteroidler tercih edilmektedir, fakat etkinliği ispatlanmamıştır. Vinkristin, siklofosamid, siklosporin, interferon- γ -1 β , azotiyopürin ve bunların steroidlerle kombinasyonları olgu sunumlarında alternatif tedavi seçenekleri olarak bildirilmektedir (5).

Akut interstisyel pnömoni, mekanik ventilasyona rağmen ilk üç ayda %70 mortal seyretmektedir (7). Sunulan olguda mekanik ventilasyon gereksinimi olmadan steroid tedavisi ile remisyon elde edilmiştir. Birçok yayında etkisi tam kanıtlanmamış olmakla birlikte erken başlanan yüksek doz steroid tedavisi önerilmektedir (5,6,8). Bu olgumuzda steroid tedavisi ile klinik ve radyolojik iyileşme gözlenmesi bu öneriyi desteklemektedir. Ancak hastamızın performansının ve ilk başvuru anındaki kangazı değerlerinin AİP'de beklenen değerlerden daha iyi olması da bu tedavi sonucunun elde edilmesine katkıda bulunmuştur. AİP'te steroid tedavisinin etkinliğini göstermek için çok merkezi bağımsız çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akgün M, Mirici A, Alper F. İdiyopatik interstisyel pnömoniler. *Türk Toraks Dergisi* 2005; 6: 251-63.
2. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus. Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
3. Hamman L, Rich A. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935; 51:154-63.
4. Hamman L, Rich A. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944;74:177-212.
5. Vourlekis JS. Acute interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 2004;25:739-47.
6. Swigris JJ, Brownn KK. Acute interstitial pneumonia and acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:659-67.
7. Alpar S, Aydın Ö, Demirağ F, Uçar N, Kurt B. Two cases of Non spesific interstisyel pnömoni. *Akciğer arşivi* 2006; 7: 110-3.
8. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000;15:412-8.
9. Erdoğan Y, Turay ÜY. İdiyopatik interstisyel pnömoniler. In:Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B (eds). *Diffüz parankimal akciğer hastalıkları*. Ankara: Mesut Matbaacılık Ltd, 2004; 32-4.
10. Johkoh T. Imaging of idiopathic interstitial pneumonias. *Clin Chest Med* 2008; 29:133-47.
11. Ichikado, K., Suga, M., Muller, NL, Taniguchi, H., Kondoh, Y., Akira, M., et al Acute interstitial pneumonia: high resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roengenol* 1997;168:333-8.
12. Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M, Trisolini R., Boaron M., Crimi N and Poletti V. Acute interstitial pneumonia: report of series. *Eur Respir J* 2003; 21:187-91.