

DIFFÜZ AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TANI İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER

CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTIC METHODS USED IN DIFFUSE PULMONARY DISEASE PATIENTS

Emel TELLİOĞLU Zeynep Münteha BAŞER Şevket DERELİ Rifat ÖZACAR

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

Anahtar sözcükler: Diffüz Akciğer Hastalığı, klinik özellikler, tanı yöntemleri

Key words: Diffuse Pulmonary Disease, clinical features, diagnostic methods

Geliş tarihi: 28 / 09 / 2009

Kabul tarihi: 13 / 11 / 2009

ÖZET

Diffüz akciğer hastalığı tanısı alan 39 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastalarımızın median yaşı 60 yıl (21-84), kadın/erkek oranı 10/29 idi. 25 hastada idiopatik pulmoner fibrozis (İPF), 7 hastada sarkoidozis, birer hastada ise diğer (asbestozis, silikozis, skleroderma, kollajen doku hastalığı, BOOP, konjestif kalp yetmezliği ve kronik eozinofilik pnömoni) nedenler bulundu. Ortalama 16.8±20 paket-yıl sigara öyküsü bulunuyordu. Ortalama semptom süresi 138.47±167 haftaydı. (İPF'de 160, sarkoidoziste 60, diğer nedenlerde 144 hafta) İPF'li hastaların 20'sinde (%80) selofan raller duyulurken sadece birinde (%5) çomak parmak bulundu. İPF'li hastalarda öksürük (%80) ve nefes darlığı (%76) yakınmaları daha sık görülürken sarkoidozlu hastalarda halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel belirtiler (%42) daha sık izlendi. İPF'li hastaların akciğer radyogramı ve toraks YRBT bulguları (buzlu cam, bal peteği akciğer, plevral kalınlaşma, lenfadenopati, parankimal nodül) daha zengindi. Spirometri ölçümleri tüm gruplarda restriktif akciğer hastalığı ile uyumluydu. Sonuç olarak; İPF'li hastalarımızın yaş ortalaması önceki çalışmalarla uyumlu bulundu. Özellikle 20-29 yaş grubunda daha sık görüldüğü bildirilen sarkoidozda hastaların yaş ortalaması 38 bulundu. Çalışma-

SUMMARY

39 patients with diffuse pulmonary disease (DPD) were analyzed retrospectively. Median age was 60 (21-84), (female/male ratio: 10/29). 25 patients had idiopathic pulmonary fibrosis(IPF), 7 had sarcoidosis and remaining had other diseases (asbestosis, silicosis, scleroderma, collagenosis, BOOP, congestive heart failure and chronic eosinophilic pneumonia). They smoked 16.8±20 pack years. Mean symptom duration was 138.47 ±167 weeks. (160 weeks in IPF, 60 weeks in sarcoidosis and 144 weeks in others) Crackles were heard in 20 (80%) of IPF, only one (5%) had clubbing. Cough (80%) and dyspnea (76%) were more often in IPF; constitutional symptoms such as fatigue and weight loss (42%) were more often in sarcoidosis. Chest X-ray and thorax HRCT findings (ground glass, honeycombing, pleural thickening, lymphadenopathy, parenchymal nodules) of IPF were more various. Spirometries were compatible with restrictive pulmonary disease in each group. In conclusion; median age of IPF patients was compatible with previous studies. In sarcoidosis patients, who had been reported to be frequent

mızda İPF ve sarkoidoz daha çok erkeklerde bulundu. Önceki çalışmalarda sarkoidozun kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmişti. İPF'li hastalar sarkoidozlu hastalardan daha yüklü sigara öyküsüne sahipti. İPF'li hastalarda fibrozis daha fazla olduğu için, dispnenin daha sık görülmesi, beklenen bir bulguydu. DAH'da öksürük sık görülen bir belirtiydi. İPF hastalarımızın tanısı bildirilen yayınlara uygun oranda histolojik incelemeyle konmuştu. Ancak tüberküloz, lenfoma, malignite gibi başka hastalıklarla karışabilecek hastalarda histolojik tanı gerekmektedir.

GİRİŞ

Diffüz akciğer hastalıkları (DAH), bilinen veya bilinmeyen bir etiolojiye bağlı, dispne, diffüz parankimal akciğer infiltrasyonları, restriktif akciğer disfonksiyonu ve gaz değişiminde bozulmayla seyreden heterojen bir grup akciğer hastalığıdır. Hastalığın prevalansının yılda yüzbinde 74.1, insidansının yılda yüzbinde 28.8 olduğu sanılmaktadır (1). İki yüzden fazla bilinen neden vardır. En sık görülen şekilleri İdiopatik pulmoner fibrozis (IPF), sarkoidoz, pnömokonyozlar ve konnektif doku hastalıklarıdır (1).

DAH tanısında invaziv olmayan yöntemlerden (öykü, fizik bakı, kan testleri, radyoloji, spirometri) sonra yarı invaziv testler (fiber optik bronkoskopi ile BAL ve TBB) ve invaziv yöntemler (açık akciğer biyopsisi veya VATS) uygulanır. Önceleri, histopatolojik incelemenin DAH tanısında, özellikle IPF'de, altın standart olduğu düşünülmekteydi. Ancak sadece küçük örnekler alınabilmesi ve hastaların büyük kısmının hastalığın ağırlığı veya eşlik eden kardiyak hastalık nedeniyle cerrahi girişimi tolere edememesi nedeniyle DAH'lı hastaların az bir kısmında cerrahi biyopsi girişimi yapılmaktadır (1).

Çalışmamızın amacı, Şubat 2000-Nisan 2004 tarihleri arasında servisimizde yatarak DAH tanısı almış olan hastaların klinik özellikleri ve tanıda kullanılan yöntemleri araştırmaktır.

in 20-29 age, mean age was 38. IPF and sarcoidosis were more in males; however sarcoidosis had been reported to be more in females. IPF had heavier smoking history than sarcoidosis. Because fibrosis was more in IPF, dyspnea was frequent. Cough was more in DPD. Our study and previous studies showed similar ratios of histological diagnosis in IPF. Histological diagnosis should be obtained in patients who could be confused with other diseases, such as tuberculosis, lymphoma or malignancy.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde yatarak DAH tanısı alan 39 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. DAH tanısı için esas alınan kriterler:

- Egzersiz dispnesi
- Akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyonlar
- Restriktif tipte ventilasyon bozukluğu
- Pulmoner enfeksiyon veya neoplazmların bulunmaması
- Pulmoner parankimde sekonder vasküler veya granümatöz değişikliklere ait bulgular olsun veya olmasın değişen derecelerde fibrozis ve inflamasyonla karakterize histopatoloji bulunmasıydı.

Bu kriterlerden bir veya birkaçına dayanılarak diffüz akciğer hastalığı tanısı alan olguların çeşitli epidemiyolojik ve klinik özellikleri, laboratuvar değerleri, radyolojik ve bronkoskopik bulguları araştırıldı.

BULGULAR

Diffüz akciğer hastalığı (DAH) olan toplam 39 hastamızın median yaşı 60 (21-84) bulundu. Kadın/erkek oranı 10/29 idi. Hastalarımız ortalama 16.8±20 paket-yıl sigara içiyordu. Yakınmaları ortalama 138.47±167 haftadır devam ediyordu. DAH nedenlerine göre hasta sayıları Tablo 1'de, bu hastaların bazı demografik ve fizik bakı özellikleri

Tablo 1. Hastaların DAH'a göre dağılımı.

	Hasta sayısı	%
İPF	25	64
Sarkoidoz	7	18
Asbestozis	1	2.6
Silikozis	1	2.6
Skleroderma	1	2.6
Kollagen doku hastalığı	1	2.6
BOOP	1	2.6
Konjestif kalp yetmezliği	1	2.6
Kronik eozinofilik pnömoni	1	2.6

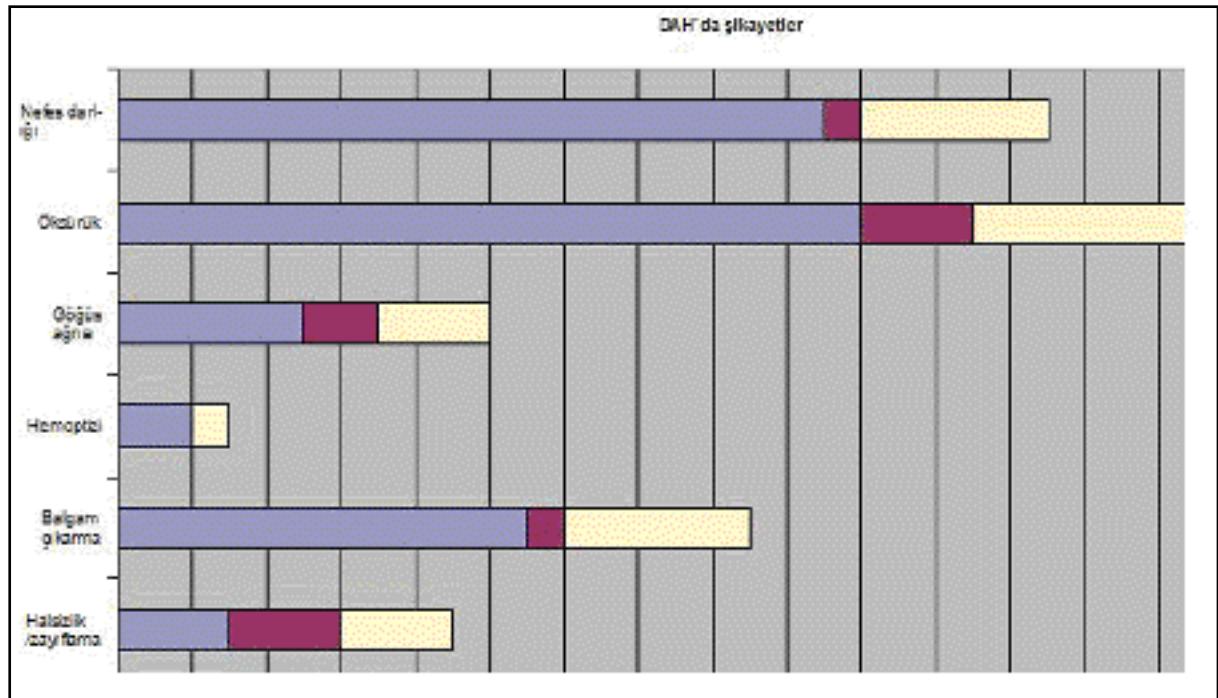
Tablo 2'de sunulmuştur. Hastaların başvuru yakınmaları Şekil 1'de, akciğer radyogram bulguları Şekil 2'de sunuldu.

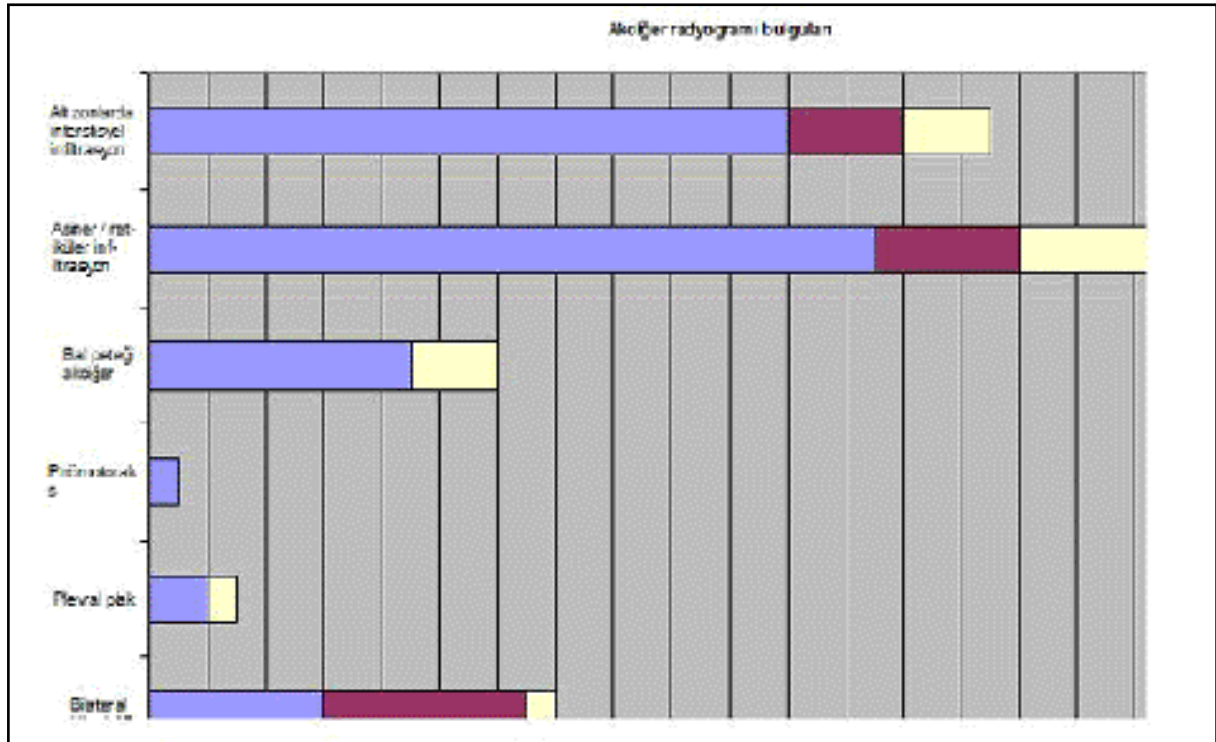
39 hastanın 34'ünde toraks YRBT çekilmişti. YRBT bulguları Şekil 3'te sunuldu.

Retrospektif dosya incelenmesinde ulaşılabilen spirometride 4 hastada obstrüksiyon, 24 hastada restriksiyon görüldü. İPF'li hastalarda üç hastada obstrüksiyon, 14 hastada ise restriksiyon bulundu. Sarkoidozisli hastaların dördünde restriksiyon bulundu.

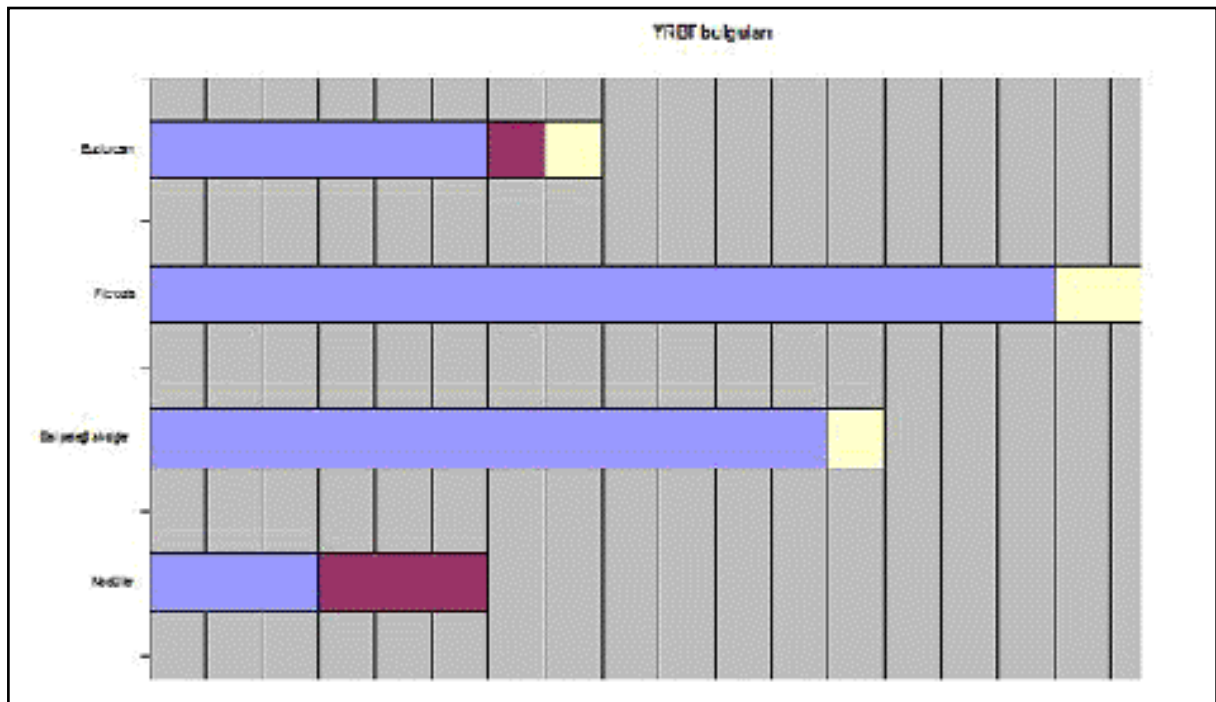
Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri.

	İPF	Sarkoidozis	Diğer
Yaş (median) (yıl)	66 (21-84)	38 (31-61)	61 (39-77)
Kadın / Erkek	6 / 19	3 / 4	1 / 6
Sigara (paket/yıl)	17.4 ± 18	10.4 ± 18	21.4 ± 31
Şikayetlerin süresi (hafta)	160.6 ± 170	60 ± 91	144.3 ± 221
Çomak parmak (hasta sayısı)	1	0	2
Selofan raller (hasta sayısı)	20	0	5

**Şekil 1.** Başvuru şikayetleri.



Şekil 2. Akciğer radyogram bulguları.



Şekil 3. YRBT bulguları.

Tablo 3. Tanı yöntemine göre hasta sayıları.

	İPF	Sarkoidozis	Diğer
Fizik bakı + Göğüs Radyogramı + Klinik	20	0	3
Patolojik	5	7	4

Tablo 4. Biyopsi yöntemleri.

	Hasta sayısı
Bronkoalveoler lavaj	19
Transbronşial akciğer ve mukoza biyopsisi	12
Diğer	
Mediastinoskopi	4
Açık akciğer biyopsisi	2
Skalen lenf bezi biyopsisi	2
Cilt biyopsisi	1

Tablo 5. DAH olan hastaların ortalama spirometrik değerleri.

	İPF	Sarkoidozis	Diğer
Ortalama %FEV1	64.8	84.8	75.3
Ortalama %FVC	61.3	89	73.9
Ortalama FEV1/FVC	83.9	82.6	80.4

Diğer DAH nedenleri olanların spirometrik incelemesinde bir hastada obstrüksiyon, 6 hastada ise restriksiyon bulundu.

DAH tanısı olan 39 hastanın 23'ünde fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Beş hastada başka biyopsi yöntemleri uygulandı. Uygulanan biyopsi yöntemleri Tablo 4'de sunuldu.

TARTIŞMA

Akciğer fibrozisi, inflamatuvar akciğer yaralanmalarının abartılmış tamiri ile ortaya çıkan ve önce alveolitis, daha sonra da fibrozisle karakterize olan bir olaydır. Alveolitis dönemindeyken tanı konarak geri dönüşümlü olabilecek bir patolojiye müdahale edilebilir (1).

Bazı DAH'ı belirli yaşlarda daha fazla görülür. 20- 40 yaşları arasında sarkoidoz, eozinofilik granülom, kollagen doku hastalıkları, lenfanjioleiomyomatozis (LAM), alveoler mikrolitiazis gibi hastalıkların görülmesi daha olası iken 40 yaş üzerinde, özellikle de altı ve yedinci dekadlarda, İPF görülmektedir. Thomeer, İPF'de yaş ortalamasını 62 bulmuştu (2). Demedts ise İPF hastalarının yaklaşık %80'inin 65 yaşın üzerinde olduğunu belirtmişti (3). Çalışmamızda İPF'li hastaların yaş ortalamasının 66 olduğu saptandı. Önceki çalışmalarda sarkoidoz 40 yaş altındaki erişkinlerde, özellikle 20-29 yaş grubunda, daha sık görülmüştü (1); ancak çalışmamızdaki sarkoidozlu hastaların yaş ortalaması 38 idi.

İPF prevalansı erkeklerde yüzde 20, kadınlarda 13 (4), sarkoidoz insidansı erkeklerde yüzde 5.9 iken kadınlarda 6.3 bulunmuştu (5). Çalışmamızda DAH olgularımız daha çok erkeklerden oluşuyordu. (Kadın/erkek:10/29) Önceki çalışmalarda erkeklerde pnömokonyozisin, kadınlarda ise kollagen vasküler hastalığa bağlı İAH'ın daha sık olduğu görülmüş, özellikle İPF'de erkek/kadın oranı 1.1-2.1 arasında bulunmuştu. Thomeer de İPF'de kadın/erkek oranını 0.7 olarak bildirmişti (2). Çalışmamızda da kadın/erkek oranı İPF'de 6/19, sarkoidozda 3/4 olarak bulundu.

Bazı DAH ile tütün tüketimi arasında yakın ilişki vardır. Örneğin, Langerhans hücreli granulomatozis sigara içenlerde daha fazla oranda görülürken hipersensitivite pnömonisi ve sarkoidoz, sigara içenlerde genel popülas-

Yayınlanan İPF serilerinde sigara içme prevalansı % 41 -83 arasında bildirilmişti. 14-40 paket/yıllık sigara içme öyküsü olan hastalarda İPF gelişme riski 2,3 kat daha fazlaydı (5,6). Bu hastalarda sigara içmenin durdurulması en önemli ve etkili tedavi yöntemi olarak görülmüş ve şiddetle önerilmişti (5). Çalışmamızda İPF'li hastalar ortalama 17.4 paket/yıl sigara içerken, sarkoidozlu hastalar 10.4 paket/yıl sigara içiyordu.

DAH'ta en sık rastlanan yakınma olan dispne akciğerlerin sertleşmesine veya gaz alışverişindeki bozukluğa bağlıdır. 10 yıldan uzun süre içinde dispne yakınması artanlarda en çok asbestozis ve pnömokonyoz düşünülürken, 1-2 yıl gibi daha hızlı bir ilerleme gösterenlerde histiositozis X ve İPF akla gelmelidir. Dispnenin ağırlıklı olduğu bir olguda İPF, hipersensitivite pnömonisi, pnömokonyoz gibi bal peteği akciğerine neden olan hastalıklar düşünülmelidir. Pnömokonyozda dispne kronik havayolu obstrüksiyonuna ve progresif masif fibrozise bağlıdır. Sarkoidozda dispne, fibrozise bağlı akciğerlerin katılaşması ve havayolu obstrüksiyonu ile ilgilidir (1). Çalışmamızda İPF tanılı 19 hastada, sarkoidozlu bir hastada ve diğer interstisyel hastalıkları olan beş hastada (toplam %64) nefes darlığı saptandı. İPF'li hastalarda fibrozis oranı daha yüksek olduğu için dispne gelişme oranının daha fazla olması beklenen bir bulguydu.

Sık rastlanan diğer bir yakınma da öksürüktür. "İnterstisyel öksürük," derin bir inspirasyonla provoke olup inspiryum tamamlanır tamamlanmaz başlar. Akciğerdeki özel j reseptörlerinin stimülasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Sarkoidozda da bronşial submukozada granülom oluşması ile irritatif öksürük gelişebilir (1). Çalışmamızda 20 İPF hastasında, üç sarkoidoz hastasında ve 6

"diğer" grubundaki hastada öksürük yakınması saptandı.

DAH tanısı alan bir hastada hemoptizi gelişirse malignite olasılığı akla gelmelidir. Çalışmamızda iki İPF hastasında ve bir diğer DAH'ı olan hastada hemoptizi görüldü. Bu hastalarda malignite bulgusu yoktu. Göğüs ağrısı DAH'ın major belirtisi değildir. Spontan pnömotoraks veya plörezi gelişimine de bağlı olabilir. Asbest maruziyetinde plevral plak ve kalsifikasyon gelişebilir. Halsizlik ve kilo kaybı sık rastlanan ancak nonspesifik yakınmalardır. Ciddi kilo kaybı öncelikle malign hastalıkları düşündürmekle birlikte DAH'ın ağır formlarında da görülür (1).

"Selofan ralleri" veya "velcro ralleri" adı verilen inspiratuar ince kuru raller interstisyel akciğer fibrozisinde (%90) ve asbestozisli hastalarda (%50) işitilir. Bu ince rallerin interstisyel fibroziste elastik recoildeki anormal artmaya bağlı olarak kapanmış olan periferik hava yollarının inspirasyonda yeniden ani olarak açılması sonucu geliştiği ileri sürülmektedir (1). Raller sarkoidozda nadiren saptanır (4). Çalışmamızda da 20 İPF hastasında (%80) ve 5 tane "diğer" DAH'lı hastada selofan raller duyuldu.

Çomak parmak birçok olguda ilerlemiş fibrotik akciğer hastalığını düşündürür. En çok İPF, asbestozis ve Langerhans hücreli granulomatozisinde görülür. İPF'de çomak parmak %70-80 oranında görülmektedir. Benzer şekilde çomaklaşma sarkoidozlu hastaların 2/3'ünde görülmektedir (4). Çalışmamızda İPF'de çomak parmak bulgusunun az saptanmasının, çalışmamızın retrospektif olması ve dosya kayıtlarına dayanarak verilere ulaşılmasından kaynaklandığı düşünüldü.

DAH'da spirometride difüzyon kapasitesinde azalma ve akciğer hacimlerinde azalmayla birlikte restriktif patern saptanır (4). Hasta-

larımızın ortalama spirometrik değerleri incelendiğinde de restriktif patern görüldü. DAH'da gaz değişimi etkilendiği için P(A-a)O₂ farkı artmıştır. İstirahatte arteriel oksijen basıncı normalden bile egzersizde desatürasyon saptanır (5). Diffüz akciğer infiltrasyonu izlenen hastalarda obstrüktif bulgular sık görülmez ancak obstrüksiyon LAM, Langerhans hücreli histiositozis, hipersensitivite pnömonisi ve sarkoidozda görülebilir (4). Buna karşın, sarkoidozlu hastalarımızda restriktif patern izlendi.

Histolojik DAH tanısı konan olguların %90'ında akciğer radyogramında patoloji görülür. DAH'da akciğer radyogramında diffüz alveolar ve interstisyel infiltratlar olmak üzere iki patern görülür. Bal peteği akciğer, aşırı fibrozis sonucu gelişir. En çok İPF, kollagen vasküler hastalıklar ve asbestoziste görülür. Çalışmamızda 9 hastada bal peteği akciğer bulguları saptandı. Lenfoma, sarkoidoz ve lenfanjitis karsinomatoziste lenfadenopati sık görülür. Sarkoidozda hiler lenfadenopati %5 oranında tek taraflı, %75-90 oranında bilateral olabilir (1). Çalışmamızda sarkoidozlu hastaların hepsinde, 25 İPF'li hastanın 6'sında bilateral lenfadenopati bulundu.

YRBT bulgularına dayalı İPF tanı ölçütleri simetrik bilateral interstisyel infiltrasyonlar, akciğerlerin bazallerini tutan ve subplevral olarak dağılım gösteren infiltrasyonlar ve subplevral yayılım gösteren balpeteği görünümüdür. Az oranda buzlu cam görünümünün izlendiği fibrozisin baskın olduğu durum da İPF olarak kabul edilebilir (7). Bu bulguların hepsi bulunduğu hastaların %85-90'ında İPF tanısı konur (5). İPF'de parankimal lezyonun yoğunluğuna paralel olarak mediastinal LAP görülebilir (1). YRBT'de anormallik saptanma oranı %70-91'dir (8). İPF'de spesifik radyografik bulgular saptandığı zaman patolojik tanıya gerek kalmayabileceği bildiril-

miştir (1). Lok, çalışmasında İPF tanılarının %40'ını biyopsi ile koymuştu. Bu çalışmada İngiltere'de İPF hastalarının sadece %15-25'inde biyopsi ile tanı konduğu belirtilmiştir (7). Çalışmamızda İPF ön tanısı olan 25 hastanın sadece beşinde (%20) histolojik inceleme yapıldı. Ancak benzer histoloji, radyoloji veya klinik gösteren tüberküloz veya lenfoma gibi hastalıklarla ayırıcı tanısı gerektiği için sarkoidoz şüpheli hastalarımızın tümüne histopatolojik inceleme yapılmıştır.

Transbronşial akciğer biyopsisi (TBAB) özellikle patolojik anormalliklerin peribronkiovasküler alanda yoğunlaştığı olgularda faydalıdır. Örneğin sarkoidoz, LAM ve lenfanjitis karsinomatoza tipik bronkosentrik tutulum gösterir. Sarkoidozda bronşial ve TBAB %90'dan fazla pozitif sonuç verir. Tam bir klinik incelemeye rağmen tanının kesinlik kazanmadığı DAH'lı olgularda açık akciğer biyopsisi (AAB) veya torakoskopi eşliğinde açık akciğer biyopsisi (TEAB) yapılmalıdır (1). Çalışmamızda 19 hastada BAL, 12 hastada TBAB ve mukoza biyopsisi, 4 hastada mediastinoskopi, 2 hastada AAB, 2 hastada skalen lenf bezi biyopsisi, bir hastada da cilt biyopsisi yapıldı.

Sonuç olarak; İPF'li hastalarımızın yaş ortalaması önceki çalışmalarla uyumlu bulundu. Özellikle 20-29 yaş grubunda daha sık görüldüğü bildirilen sarkoidozda hastaların yaş ortalaması 38 bulundu. Çalışmamızda İPF ve sarkoidoz daha çok erkeklerde bulundu. Önceki çalışmalarda sarkoidozun kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmişti. İPF'li hastalar sarkoidozlu hastalardan daha yüklü sigara öyküsüne sahipti. İPF'li hastalarda fibrozis daha fazla olduğu için dispnenin daha sık görülmesi, beklenen bir bulguydu. DAH'da öksürük sık görülen bir belirtiydi. İPF hastalarımızın tanısı bildirilen yaygın-

lara uygun oranda histolojik incelemeyle konmuştu. Ancak tüberküloz, lenfoma, malig-

nite gibi başka hastalıklarla karışabilecek hastalarda histolojik tanı gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B. Diffüz parankimal akciğer hastalıkları Ankara: Mesut Matbaacılık, 2004.
2. Thomeer MJ, Vansteenkiste, Verbeken EK, Demedts M. Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respiratory Medicine* 2004; 98(6): 567-73.
3. Demedts M, Wells AU, Anto JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, Slabbynck H, Rizzato G, Poletti V, Verbeken EK, Thomeer MJ, Kokkarinen J, Dalphin JC, Taylor AN. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *European Respiratory Journal* 2001; 18 Suppl 32: 2-16.
4. Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, Swensen SJ. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease, *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1221-7.
5. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassalo R. Smoking related interstitial lung diseases: a concise review. *European Respiratory Journal* 2001; 17: 122-32.
6. Verleden GM, duBois RM, Bouros D Verleden GM, du Bois RM, Bouros D, Drent M, Millar A, Müller-Quernheim J, Semenzato G, Johnson S, Sourvino G, Olivier D, Pietinalho A, Xaubet A. Genetic predisposition and pathogenetic mechanisms of interstitial lung diseases of unknown origin. *European Respiratory Journal* 2001; 32: 17-29.
7. Lok SS. Interstitial lung disease clinics for the management of idiopathic pulmonary fibrosis: A potential Advantage to Patients. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 1999; 18(9): 884-90.
8. Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, Furst DE, Elashoff RM, Tashkin DP, Roth MD. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50 (6): 1909-17.

Yazışma Adresi:

Dr. Emel TELLİOĞLU
İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları,
İZMİR
Tel : 0 232 324 11 07
e-posta: emel_tellioglu@yahoo.com
