



İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Güncel Gelişmeler

Recent Developments in Interstitial Lung Diseases

Funda DEMİRAĞ 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

İdiyopatik interstisyel pnömoniler histolojik olarak değişik miktarlarda fibrozis ve inflamasyonun birarada bulunmasından oluşur. Bu nedenle tanı için multidisipliner konsey kararı önerilmektedir. Özellikle idiyopatik pulmoner fibrozisin tanısı için klinik, radyolojik ve histopatolojik verileri birlikte içeren rehber yayınlanmıştır. Son yıllarda kronik hipersensitivite pnömonisi idiyopatik pulmoner fibrozisin ayırıcı tanısında ön plana çıkmıştır. Ayrıca plöroparankimal fibroelastosis, otoimmün özellikli interstisyel pnömoni, kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu, fibrozan kriptojenik organize pnömoni, akut fibrinöz ve organize pnömoni yeni tanımlanan antitelere dir. Pek çok interstisyel akciğer hastalığında telomer ilişkili genetik değişiklikler tariflenmiş olup interstisyel akciğer hastalıklarının genetik özellikleri ortaya konulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: İnterstisyel akciğer hastalığı, Sınıflama, İdiyopatik interstisyel pnömoni, Patoloji

ABSTRACT

Idiopathic interstitial pneumonia is a combination of histologically different amounts of fibrosis and inflammation. Therefore, a multidisciplinary council decision is recommended for diagnosis. A guide for clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis, including clinical, radiological and histopathological data, has been published. In recent years, chronic hypersensitivity pneumonia has become prominent in the differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Pleuroparenchymal fibroelastosis, autoimmune interstitial pneumonia, combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome, fibrosing cryptogenic organized pneumonia, acute fibrinous and organized pneumonia are newly defined entities. In many interstitial lung diseases, telomere related genetic changes have been described and genetic features of interstitial lung diseases have been demonstrated.

Key Words: Interstitial lung disease, Classification, Idiopathic interstitial pneumonia, Pathology

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA GÜNCEL GELİŞMELER

İnterstisyel akciğer hastalıkları (IAH); interstisyumu ve bunun yanı sıra vasküler yapıları, plevrayı, bronşioelleri ve intraalveoler boşlukları da tutabilen pek çok antiteyi içeren diffüz parankimal akciğer hastalıkları (DPAH)'dır. Bu hastalıkların bir kısmı kollajen vasküler hastalıklar, hipersensitivite pnömonisi, ilaç akciğeri, asbestozis ve pnömokonyozis gibi nedenini bildiğimiz DPAH'larıdır. Bir kısmının etiyolojisi bilinmeyip idiyopatik interstisyel pnömoni (IIP) olarak isimlendirilmektedir. İnterstisyel akciğer hastalıkları (IAH)'nın histolojik görünümü de oldukça heterojendir. Özellikle IIP'lerde inflamasyon ve fibrozisin değişken kombinasyonu ile normal histolojik yapının bozulması temel özelliği olup, her zaman histopatolojik bulguların klinik prezentasyon, fizyolojik veriler, radyolojik görünüm ile multidisipliner

değerlendirilmesi gerekir. Oysa lenfanjiyoleiyomiyomatozis ve Langerhans hücreli histiositozis ise kendilerine özgü histopatolojik özellikleri ile tanı alabilirler (1). Sarkoidozis ise histolojik olarak granülomlarla karakterli DPAH'dır (Tablo I). Bu derlemede başta IIP'ler olmak üzere IAH'ndaki yeni sınıflamalar, rehberlerin önerdiği tanısız algoritmalar, yeni antiteler ve yeni tedavi prensipleri özetlenecektir.

SINIFLAMA

DPAH içinde idiyopatik interstisyel pnömoniler (IIP) yeni gelişen tedavi prensipleri, tariflenen antiteler, tanısız algoritmalar ile önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. İlk kez 1969 yılında Liebow ve Carrington tarafından IIP'lerin patolojik sınıflaması oluşturulmuştur. Bu sınıflamada usual interstisyel pnömoni (UIP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP), klasik interstisyel pnömoni ya da diffüz alveoler

(J Curr Pathol. 2019;3:117-128.)

Geliş Tarihi : 31.08.2019 Kabul Tarihi : 19.12.2019

İletişim: Funda DEMİRAĞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA
E-posta: fundademirag@yahoo.com.tr Tel: 0 536 335 79 88

zedelenmeli bronşiolitis obliterans (BO), lenfoid interstisyel pnömoni (LIP) ve dev hücreli pnömoni olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Bu ilk sınıflama morfolojik temellidir. 2002 yılında ilk kez İİP'ler için multidisipliner yaklaşım önerilmiştir. İlk olarak kriptojenik fibrozis pnömoni yerini idiyopatik pulmoner fibrozise (IPF) bırakmıştır. İkinci olarak idiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) ayrı bir antite olarak yerini almıştır. UIP, nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), organize pnömoni (OP), diffüz alveoler yaralanma, respiratuar bronşiolit (RB), DIP ve LIP histolojik paternler olarak yer almıştır. Böylece yedi hastalık grubunda sınıflanan İİP'ler için standart bir terminoloji ve tanısal kriterleri sağlamıştır (2).

Ancak 2013 yılına kadar yeni eklenen terminolojiler nedeniyle yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Son 2013 sınıflamasında 2002'deki temel antiteler korunmuştur. Bununla beraber birkaç önemli değişiklik olmuştur. İİP'ler majör, nadir ve sınıflanamayan İİP'ler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Majör İİP'ler kronik fibrozis tip (IPF ve NSIP), sigara ile ilişkili olanlar (RB-ILD ve DIP) ve akut/subakut tipler kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve akut interstisyel pnömoni (AIP) den oluşur. Yeni bir antite olan plöroparankimal fibroelastozis (PPFE) ile LIP nadir İİP'ler olarak sınıflanmıştır. Akut fibrinöz ve organize pnömoni (AFOP) ve bronşiolosentrik interstisyel pnömoni nadir histolojik patern olarak tariflenmiştir. Akciğer

zedelenmesinin herhangi bir gruba uymayan mikst paternleri için sınıflanamayan İİP'ler grubu oluşturulmuştur (3) (Tablo II).

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF)

İPF; etiyojisi bilinmeyen, ileri yaşta ortaya çıkan, histopatolojik veya radyolojik olarak akciğerde "usual interstisyel pnömoni" paterni ile karakterize, akciğerlere sınırlı, ilerleyici, geri dönüşsüz kronik fibrotik bir akciğer hastalığıdır. İPF, idiyopatik interstisyel pnömonilerin en sık karşılaşılan tipidir (%55). İPF ile ilişkili epidemiyolojik araştırmalar tanısal hatalardan etkilenmektedir. Uniform tanı kriterleri son yıllarda tanımlandığından gerçek prevalansı ve insidansı hakkında veriler yeterli değildir. İnsidansı dünya genelinde erkekler için 10.7/100.000 kişi/yıl, kadınlar için 7.4/100.000 kişi/yıldır. Yaş ilerledikçe prevalansı ve insidansı artar. 65 yaş üstü olan her 1000 kişiden 1'inde İPF gelişmesi beklenmektedir (4).

İPF tipik olarak 6-7. dekatta görülür ve 50 yaşın altında nadir. Ortalama yaşam süresi 2-5 yıl olup tanıdan 5 yıl sonra olguların yalnızca %20-30'u yaşayabiliyor. İPF ile ilişkili mortalite birçok kanser mortalitesi ile benzerdir. Ölüm nedeni genellikle solunum yetmezliği olup infeksiyon ve akciğer karsinomuna bağlı ölümler de gözlenmektedir (5).

Tablo I: DPAH'larının sınıflaması (1)

Nedeni bilinen DPAH	İdiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP)	Granümatöz DPAH	Diğer formda DPAH
Kollajen vasküler hastalıklar Hipersensitivite pnömonisi İlaç akciğeri Asbestozis Pnömokonyozis	Majör İİP (IPF, NSIP, RB-ILD, DIP, KOP, AIP) Nadir İİP(LIP, PPFE) Sınıflanırlamayan İİPler	Sarkoidozis	Lenfanjiyoleiyomiyomatozis Langerhans hücreli histiositosis Kronik eozinofilik pnömoni

DPAH: Diffüz parankimal akciğer hastalıkları, **NSIP:** Nonspesifik interstisyel pnömoni, **KOP:** Kriptojenik organize pnömoni, **RB-ILD:** Respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, **DIP:** Deskuamatif interstisyel pnömoni, **AIP:** Akut interstisyel pnömoni, **PPFE:** Plöroparankimal fibroelastozis, **İİP:** İdiyopatik interstisyel pnömoni

Tablo II: 2013 İdiyopatik interstisyel pnömonilerin (İİP) Uluslararası Multidisipliner Sınıflaması (3)

Majör İİP'ler	Nadir İİP'ler	Sınıflanmayan İİP'ler
Kronik Fibrozis İP İdiyopatik pulmoner fibrozis İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni Sigara ile ilişkili İP Respiratuar bronşiolit-interstisyel akciğer hastalığı Deskuamatif interstisyel pnömoni Fibrozis ile hava boşluklarının genişlemesi Akut ve subakut İP Kriptojenik organize pnömoni Akut interstisyel pnömoni İİP'lerin akut atakları	İdiyopatik lenfoid interstisyel pnömoni İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis Nadir histopatolojik paternler Akut fibrinöz ve organize pnömoni paterni İnterstisyel pnömonilerin bronşiolosentrik paternleri	

İİP: İdiyopatik interstisyel pnömoni, **İP:** İnterstisyel pnömoni

Sigara İPF hastalarında majör bir risk faktörü olup olguların %60-70'inde sigara öyküsü bulunmaktadır. Ayrıca metal tozları, kömür tozu, odun tozu, odun dumanı, çiftçilik, hayvan besleme, kuaförlük etiolojide suçlanan diğer etkenlerdir. (6). İPF'nin hem patogeneğinde hem de progresyonunda viral enfeksiyonların rolü olabilir. İPF'li hastaların akciğer dokusundan yapılan çalışmalarda dokuda Epstein-Barr virüsü, herpes virüslere ve sitomegalovirüse rastlanmıştır. Ancak İPF patogeneğinde virüslerin rol oynamadığı belirten çalışmalar da mevcuttur (7,8).

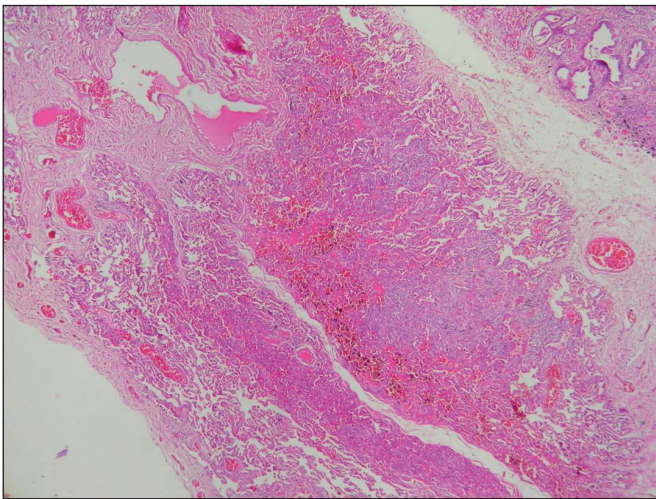
Son yıllarda İPF'nin genetik bulgularına ait önemli veriler elde edilmiştir. İPF'li hastalarda telomer uzunluğu diğer İAH olanlardan daha kısadır. Günümüzde sık tanımlanan genotiplerin klinik önemi net olmadığı için İPF'de rutin genotip tiplendirme önerilmemektedir. Kısa telomeri olan İPF hastalarında ekstrapulmoner hastalık sık olabilir ve akciğer nakli sonrası komplikasyonları öngörmeye yararlı olabilir. Bu nedenle akciğer nakli düşünülen İPF hastalarında telomer uzunluk testi yapılması önerilmektedir (9).

2002 yılında İPF açık akciğer biyopsisinde UIP paterni temel alınarak tariflenmiştir. Bu sınıflamada majör ve minör kriterler getirilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığının diğer nedenlerinin ekarte edilmesi, anormal solunum fonksiyon testi bulguları ile bilgisayarlı tomografide ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi anormallikleri majör kriterleri oluşturmaktadır. Hastaların 50 yaş üstü olması, sinsi başlayan dispne, hastalığın süresinin 3 aydan fazla olması, bibaziller respiratuar raller minör kriterlerdir. Açık akciğer biyopsisinde UIP paterni varsa majör kriterler ile beraber kesin UIP tanısını oluşturmaktadır. Eğer açık akciğer biyopsisi yoksa majör ve minör kriterler bir aradaysa UIP tanısı konulabilmekteydi (1).

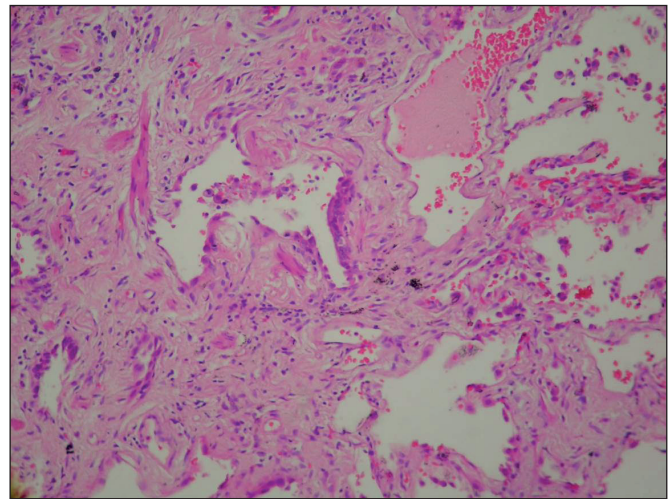
2011 yılında İPF'nin tanısı için radyolojik ve histopatolojik kriterleri içeren bir rehber yayınlanmıştır. Bu rehberde ilk kez

radyolojik kriterlerin İPF tanısı için yeterli olduğu, açık akciğer biyopsisinin gerekmediği vurgulanmıştır. Bilinen nedenlerin ekarte edilmesi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ya da cerrahi biyopside UIP paterninin bulunması İPF tanısı için önerilmiştir. Eğer radyolojide muhtemel UIP tanısı ya da UIP'yi reddettiren bulgular varsa bu olgular için açık akciğer biyopsisi İPF tanısı için gerekliydi. 2011ATS/ERS sınıflamasında histopatolojik bulgular; UIP paterni, muhtemel UIP paterni, olası UIP paterni ve UIP paternini reddettiren kriterler olarak dört gruba ayrılmıştır. Sıklıkla balpeteği fibrozisinin eşlik ettiği akciğerin yapısında yeni düzenlenmeye neden olan yoğun fibrozis, yoğun skarların arasında fibroblastik odaklar, akciğerde yama tarzında tutulum, sıklıkla fibrozisin subpleval ve paraseptal dağılımı UIP'nin temel histolojik özellikleridir (Şekil 1-4). Eğer açık akciğer biyopsisinde bu bulgular varsa kesin UIP paterni olup İPF tanısını koyduruydu (Tablo III) (10).

İPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme, akciğer parankimindeki fibrozun ilerlemesini engelleyen antifibrotik ilaçların üretilmesidir. Bu hedefe yönelik iki yeni ilaç, pirfenidon ve nintedanib yeni tedavi olanağı sunmaktadır. Bu tedavinin amacı hastalığı tedavi etmekten çok, fonksiyonel kaybı yavaşlatarak, hastalığın kötüleşmesini yavaşlatmak ve sağ kalım süresini uzatabilmektir. Pirfenidonun TGF-yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara diferansiyasyonu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir (11). Nintedanib ise bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Antifibrotik etkiyi "Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR)", "Fibroblasts Growth Factor Receptor (FGFR)" ve "Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR)"'ünü inhibe ederek, fibroblast proliferasyonunu ve hücre dışı matris yapımını önleyerek sağlar (12).



Şekil 1: Usual interstisyel pnömoni (UIP) paterninde akciğerde yama tarzında parankimal fibrozis (HE x40).

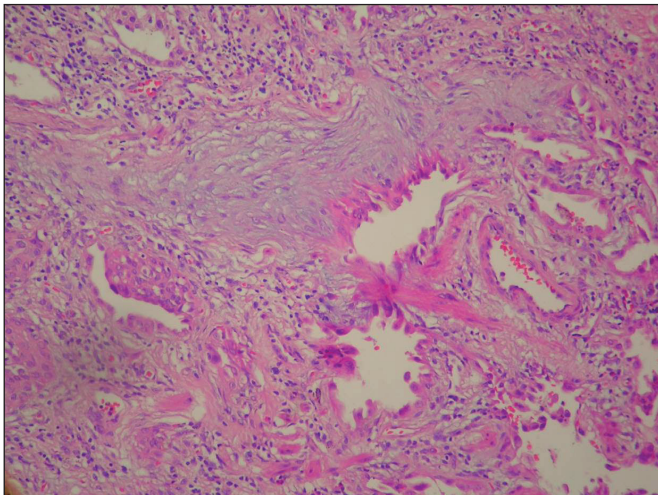


Şekil 2: Usual interstisyel pnömoni (UIP) paterninde interstisyumda fibrozise bağlı genişleme (HE x400).

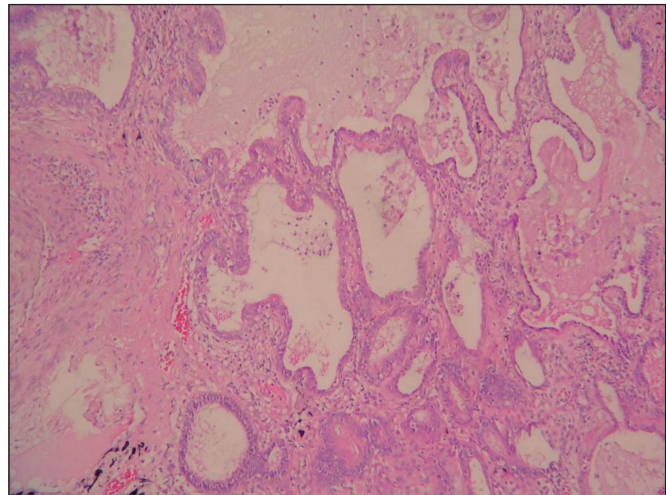
Tablo III: 2011 ve 2018 IPF rehberlerindeki histopatolojik paternlerin karşılaştırılması (10,14)

2011 UIP paterni 4 kriterin birlikte olması	2018 UIP Paterni
Fibrozis/Yapısal bozulma Subplevral /paraseptal bal peteği Yama tarzı tutulum Fibroblast odakları UIP'yi reddettiren histopatolojik bulguların olmaması	Yapısal bozulma ile yoğun fibrozis (yıkıcı skarlaşma ve bal peteği) Fibrozisin subplevral ve/veya paraseptal dağılımının baskın olması Fibrozis ile akciğerin yamalı tutulumu Fibroblastik odak Alternatif tanıları düşündürecek bulguların olmaması
Muhtemel UIP Paterni 2011	Muhtemel UIP Paterni 2018
Fibrozis/Yapısal bozulma +/- bal peteği Yama tarzı tutulum ya da fibroblast odağından birinin olması UIP'yi reddettiren histopatolojik bulguların olmaması ya da sadece bal peteğinin olması	UIP'nin bazı histolojik özellikleri vardır fakat yaygınlığı kesin UIP tanısının konulmasını engeller + Alternatif tanı bulguları yoktur ya da Yalnızca bal peteği bulunur
Olası UIP Paterni 2011	Belirsiz UIP Paterni 2018
İnterstiyel inflamasyon olmadan parankimin yamalı ya da diffüz fibrozisi UIP'nin diğer kriterlerinin olmaması UIP'yi reddettiren histopatolojik bulguların olmaması	Yapısal bozulma oluşturan ya da oluşturmayan fibrozis UIP den farklı bir patern görünümü veya ikincil nedene bağlı UIP görünümü UIP'nin bazı özellikleri ve alternatif tanıyı düşündüren özelliklerin olması
UIP'yi ekarte ettiren bulgular 2011	Alternatif tanılar 2018
Hyalen membranlar Organize pnömoni Granülom Bal peteği dışında belirgin inflamasyon Hava yolu merkezli belirgin değişiklikler Diğer alternatif tanı bulguları	İIP'lerin diğer histopatolojik tipleri Hipersensitivite pnömonisi, Langerhans hücreli histiositozis, sarkoidozis, LAM gibi diğer interstisyel hastalıkları düşündüren bulguların olması

UIP: Usual interstisyel pnömoni, LAM: Lenfanjiyoleiyomiyomatozis



Şekil 3: Usual interstisyel pnömoni (UIP) paterninde fibroblastik odak (HE x400).



Şekil 4: Bal peteği alanları (HE x200).

IPF tedavisi için antifibrotik tedavilerin gelişmesi nedeniyle IIP'lerde IPF'nin diğer IIP'lerden ayırt edilmesi daha önemli hâle gelmiştir. 2011 yılından 2018 yılına kadar yapılan çalışmalarda radyolojik olarak muhtemel UIP tanısı alıp açık akciğer biyopsisine verilen olguların %94'ünde UIP paterni bulunmuştur. Ayrıca bu olguların prognozu kesin UIP paternli olgular gibi olup, radyolojik bulgular zaman içinde kesin UIP paternine oturmuştur. Ayrıca olguların bir kısmı açık akciğer biyopsisini kabul etmediği için antifibrotik tedavilerden mahrum kalmıştır (13). Bu nedenle 2018 IPF rehberinde radyolojik olarak muhtemel UIP paterninin olması IPF tanısı için yeterli olmuştur (14).

2018 IPF rehberinde klinik olarak IPF düşünülen, yeni saptanmış sebebi bilinmeyen IAH'lı hastalarda hem ilaç kullanımı hem de ev, işyeri ve hasta tarafından sık gidilen yerlerdeki çevresel maruziyetin ayrıntılı öyküsünün alınmasını IAH potansiyel nedenlerinin dışlanması açısından tavsiye edilmektedir (14). Çünkü multidisipliner konsey kararı ile IPF tanısı almış 46 hastanın 20'sinde (%43) uzun süreli izlem ve ayrıntılı araştırma sonucunda kronik hipersensitivite pnömonisi tanısı konulmuş olması ayrıntılı öykü alınmasının önemini ortaya koymaktadır (15).

60 yaş üstü erkek, sigara öyküsü, sinsiz başlangıçlı öksürük, egzersiz dispnesi, tabanlarda raller, radyolojik olarak alt loblarda fibrozis bulguları olan hastalar tipik hasta profili olarak 2018 rehberinde yer almıştır. Nadiren hastalar ilk olarak akut alevlenme ile başvururlar. IPF için genetik yatkınlık olan ve ailesel pulmoner fibrozis riski taşıyan hastalarda orta yaşta da gözlenebilmektedir (14).

2018 rehberinde klinik olarak IPF olduğundan şüphelenilen, yeni saptanmış, sebebi bilinmeyen interstisyel akciğer hastaları için, kollajen vasküler hastalıklarının dışlanması amacıyla serolojik testler önerilmektedir. Ayrıca YÇBT'de muhtemel UIP, belirsiz veya alternatif tanıli paterni olan hastalara BAL (bronkoalveoler lavaj) sıvısının hücresel analizi yapılması belirtilmektedir. Ancak YÇBT'de UIP paterni olan hastalarda BAL sıvısının hücresel analizi yapılması önerilmemektedir (14).

Klinik olarak IPF düşünülen yeni saptanmış sebebi bilinmeyen, YÇBT'de muhtemel UIP paterni, belirsiz veya alternatif tanı olasılığı olan IAH'lı hastalarda 2018 rehberinde açık akciğer biyopsisi yapılması tavsiye edilmektedir. Ancak YÇBT'de UIP paterni bulunan IAH'lı hastalara açık akciğer biyopsisi tavsiye edilmiyor. Ayrıca biyopsi kararı verirken kesin tanı elde etmekle kazanılacak yararın cerrahi girişimle alınacak riskten fazla olmasına dikkat edilmelidir (14).

2011 ve 2018 rehberlerindeki histopatolojik kesin UIP tanısı kriterleri benzerdir. Ancak asıl değişiklikler diğer gruplarda olmuştur. 2011 ve 2018 muhtemel UIP kriterleri arasındaki en önemli fark; UIP'nin bazı histolojik özelliklerinin tespit edilmesi, fakat yaygınlığının kesin UIP tanısının konulmasını engellemesi şeklinde tarif edilmesidir. 2011'deki olası UIP paterni yerini 2018 yılında belirsiz UIP paternine bırakmıştır.

Belirsiz UIP paterni yapısal bozulma oluşturan ya da oluşturmeyen fibrozis, UIP den farklı bir patern görünümü veya ikincil nedene bağlı UIP görünümü ile UIP'nin bazı özellikleri ve alternatif tanıyı düşündürülen özelliklerin olması olarak tariflenmiştir. 2011 yılında UIP'yi ekarte ettiren bulgular, 2018 rehberinde yerini alternatif tanı başlığına bırakmıştır (Tablo III) (10,14).

Transbronşial biyopside (TBB) parçalar küçük olduğu için örnekleme hatasına açıktır; histolojik bulguların tanımlanmasında tanı değerleri düşüktür. Pnömotoraks ve uzamış hava kaçağı gibi komplikasyonlar görülebilir. 2018 IPF rehberinde YÇBT'de muhtemel UIP, belirsiz veya alternatif tanı paterninin olduğu durumlarda kanıt eksikliği nedeni ile TBB lehinde veya aleyhinde bir tavsiyede bulunmamıştır. Ancak YÇBT'de UIP paterninin olduğu durumlarda TBB yapılmaması tavsiye edilmektedir. Son yıllarda öne çıkan kriyobiopsi açısından bir öneride bulunmamıştır. IPF'yi diğer IAH'dan ayırmak amacıyla yüksek yanlış pozitiflik ve yanlış negatif sonuç oranları nedeniyle serum MMP-7, SPD, CCL-18 veya KL-6 ölçülmesi önerilmemektedir. Tanı kararlarının multidisipliner konsey kararı ile verilmesi önerilmektedir (14).

2018 rehberinde IAH'nın bilinen diğer nedenlerinin dışlanması, YÇBT'de UIP paterninin bulunması, akciğer doku örnekleme yapılmış hastalarda YÇBT paternleri ve histopatoloji paternlerinin spesifik kombinasyonları IPF tanı kriterlerini oluşturmaktadır (14).

AİLESEL PULMONER FİBROZİS (APF)

Tüm IPF hastalarının %2-20'sini oluşturmaktadır. Aynı ailenin iki veya daha fazla üyesinde hastalık gözlenmelidir. APF daha genç yaşta ortaya çıkar. Sporadik olgular ile APF'nin tanı kriterleri aynıdır. Histopatolojik tipleri aynı ailenin bireyleri arasında farklılık gösterebilir. Düşük penetranslı otozomal dominant geçişli olduğu düşünülmektedir. 4q31 kromozomunda lokalize ELMOD2 geninin ailesel IPF'den sorumlu gen olabileceği ileri sürülmüştür (16). Sporadik veya ailesel pulmoner fibrozisi olan hastaların en az %30'unda pulmoner fibrozis riskini artırdığı bilinen genetik predispozan faktörler vardır. Sürfaktan protein genleri, Telomeraz genleri, Mucin 5B (MUC5B) geni etkilenen genlerdir (10).

NONSPEFİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİ (NSİP)

İlk kez 1994 yılında Katzenstein tarafından tariflenmiştir. Alveoler septaların fibrozis ve inflamasyon ile uniform genişlemesi ile oluşur (17). NSİP ikinci sıklıkta gözlenen idiyopatik interstisyel pnömoni olup retrospektif çalışmalarda açık akciğer biyopsilerinde %14-35 oranında gözlenir (18). Kadın ve erkekleri eşit oranda etkileyip ortalama görülme yaşı 48'dir. Nefes darlığı, kuru öksürük en sık hasta şikâyetidir. Klinik bulguları ile UIP'den ayırt etmek mümkün değildir. Ancak UIP'ye göre tanıdan semptom başlangıcına kadar geçen süre daha kısa olup subakut başlangıçlıdır. Özellikle subplevral periferik dağılım gösteren buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon ve irregüler çizgilerin kombinasyonu radyolojik

bulgularındır. Bu bulgular karakteristik olmasına rağmen atipik UIP olguları da benzer görünümde olabilir. Ortalama yaşam süresi 1.3 yıl ile 15 yıl arasında değişir (14).

Histolojik olarak normal yapı ya sellüler infiltratlar ile ya da hücreden fakir fibrozis ile diffüz bozulmuştur (Şekil 5). Bu uniform genişleme UIP paternindeki heterojeniteyi içermeyen göreceli bir diffüz tutulumdur. İnflamatuvar infiltrat lenfosit ve değişen miktarlarda plazma hücrelerinden oluşur. Nötrofil, eozinofil ve histiositler belirgin değildir. Granülom gözlenmez, eğer varsa başka antiteler araştırılmalıdır. İnterstisyel fibrozisin yaygınlığı değişkendir. Pekçok sellüler NSIP'ta olmadığı gibi asellüler skleroza kadar gidebilecek yoğunlukta olabilir. Fibrozis agresif seyrin bir bulgusudur. Düz kas hiperplazisi UIP'den daha az yaygındır. Fibroblastik odak, bal peteği ve geniş skar alanları içermemesi UIP'den ayırt etmemizi sağlayan en önemli bulgulardır. Fokal organize pnömoniye benzeyen

intraluminal fibrozis gözlenebilir. NSIP idiyopatik olabileceği gibi bağ dokusu hastalıkları, hipersensitivite pnömonisi, ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı ve diffüz alveoler yarananmanın komplikasyonu olarak da gelişebilir (19). İdiyopatik NSIP için klinik, radyolojik ve patolojik bulguları bir arada içeren rehberler de yayınlanmıştır. Bu rehberlerde NSIP'in sellüler ve fibrozan paternlerinin tanı kriterleri tarif edilmiştir (Tablo IV) (20).

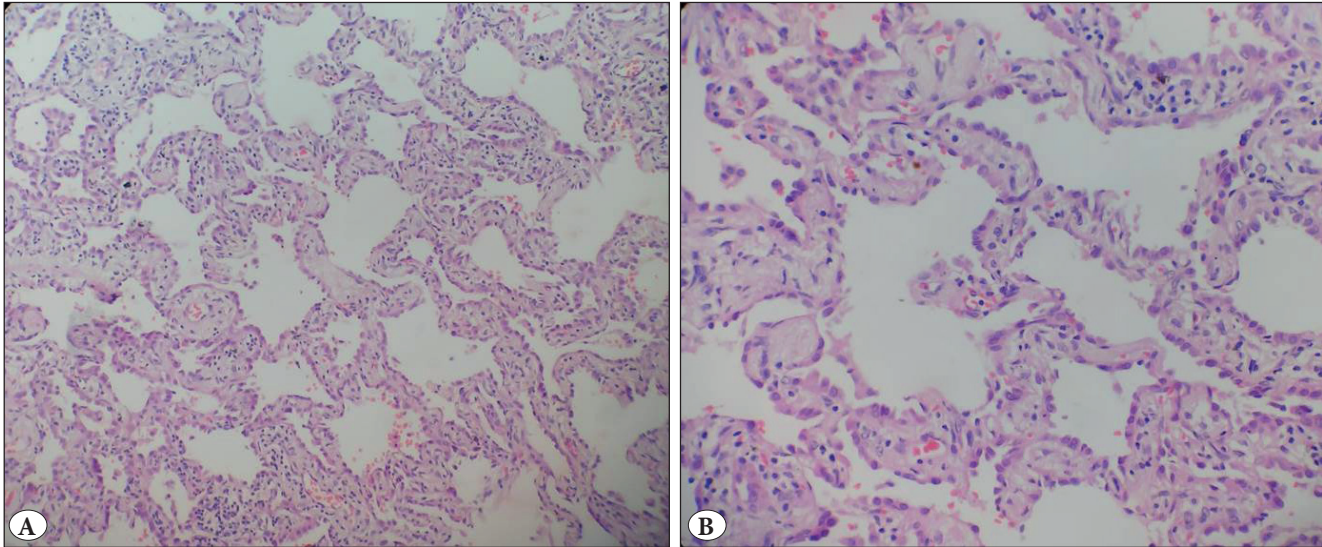
KRONİK HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ (KHP)

UIP paternine ait radyolojik bulguların iyi tariflenmesi ve 2011 yılından beri belli radyolojik kriterler ile UIP tanısının konulabiliyor olması nedeniyle açık akciğer biyopsisinde özellikle kronik hipersensitivite pnömonisi (KHP) ile daha çok karşılaşmaktayız. Günümüzde UIP/IPF antifibrotik ajanlarla, KHP ise steroidler ile tedavi edilmektedir. KHP'li hastalarda etken tespit edilip hastanın etkenden uzaklaştırılması

Tablo IV: NSIP'in histopatolojik tanı kriterleri (20)

NSIP'in histolojik özellikleri	NSIP ile uyumsuz bulgular
Sellüler patern -hafif ya da orta derecede inflamasyon -inflamasyon alanında tip II pnömosit hiperplazisi	Yoğun interstisyel fibrozis Baskın patern olarak organize pnömoni Diffüz şiddetli alveoler septal inflamasyon
Fibrozan patern -uniform görünümde yoğun ya da gevşek interstisyel fibrozis -akciğer yapısı korunmuştur.	Fibrozis alanlarında fibroblastik odak, bal peteği, Fibrotik hava boşluklarının genişlemesi Hyalen membranlar Eozinofiller Granülom Viral inklüzyon özel boya ile mikroorganizma tespiti

NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömoni



Şekil 5: A) Akciğer parankiminde diffüz yapısal bozulma (HE x200), B) İnterstisyumda fibrozis ve seyrek inflamasyona bağlı genişleme (HE x400).

hastalarda klinik iyileşmeyi sağlar. Ayrıca KHP'li hastaların akciğer transplantasyonundan sonra daha uzun yaşam süreleri vardır. Bu nedenle UIP/IPF ile KHP'nin ayrımı gerekir (21).

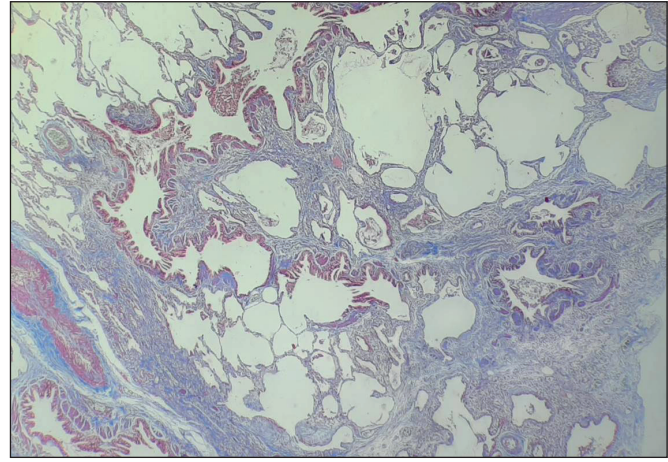
KHP'li hastalarda en önemli tanı problemlerinden biri olguların en az %50'sinde antijenin tespit edilememesidir. Bu durum patolojik incelemeyi daha da önemli hale getirir. YÇBT'de retikülasyon, yapısal bozulma, traksiyon bronşiektazisi ve bronşiolektazi izlenir. Nadiren bazal dağılım gösteren bal peteği gözlenir. Subakut hipersensitivite pnömonisinin eşlik ettiği olgularda buzlu cam içerebilir. Kötü sınırlı sentrilobüler nodüller %50 olguda izlenir (21).

Histolojik incelemede fibrozisin dağılım paterni tanı için önemli ipuçları içerir. Peribronşiyoller (sentrilobüler), köprüleşme, periferik subpleval ve NSIP benzeri fibrozis KHP'de gözlenir. Fibrozis genellikle üst loblara lokalize olmakla beraber alt loblar da tutulur. Bronşiyol duvarından başlayıp çevredeki alveolleri takip eder. Bu tür fibrozis fibroblastik odak da içerir. Peribronşiyoller fibrozis, köprüleşme fibrozisi ve UIP paternide gözlenir. Köprüleşme fibrozisi peribronşiyoller fibrozisin yaygın formudur. Bronşiyollerin diğer bronşiyoller, interlobüler septa ve sublobüler fibrozis ile bağlanması ile oluşur. Köprüleşme fibrozisi KHP için prototipik lezyon olup UIP/IPF'de nadiren görülür (Şekil 6) (21).

UIP benzeri patern içeren KHP'de yama tarzında, subpleval fibrozis, fibroblastik odak, mikroskopik bal peteği izlenir. Ancak fibrozis plevra altından başlayıp alveolleri takip eder. Bal peteği daha azdır. KHP'nde NSIP benzeri fibroziste gözlenir. Ancak idiyopatik olandan ayırt etmek mümkün değildir. Peribronşiyoller metaplazi KHP için tanısal ipucu olarak ileri sürülse de yapılan çalışmalar tanısal bir özelliği olmadığını ortaya koymuştur (22). Günümüzde KHP'li

hastalarda telomerin replikasyonu ve uzamasını içeren genetik defektlerin hastalığın progresyonu ve prognozunda önem taşıdığı gösterilmiştir (23).

Hipersensitivite pnömonisinin (HP) akut, subakut ve kronik olarak bölümlere ayrılması pratik uygulamada oldukça güçtür. Görüntüleme, bronkoalveoler lavaj ve klinik çalışmalarda gelişmeler ile bu sınıflama entegre olamamıştır. Bu nedenle klinik, patolojik ve radyolojik verilerin birarada korele edilmesi ile akut inflamatuvar HP ve kronik fibrotik HP olarak ikiye ayrılması önerilmiştir. Akut inflamatuvar HP semptom süresi 6 ay ya da 24 haftanın altı olup reversibildir. Fibrotik değişikliklerin YÇBT ya da akciğer biyopsilerinde tespit edilmesi 6 ay ya da 24 haftadan uzun semptom süresi tanı kriteri olarak önerilmektedir (Tablo V).



Şekil 6: Kronik hipersensitivite pnömonisinde bronşiyollerini birbirine ve interlobüler septaya bağlayan köprüleşme fibrozisi (trikrom x40).

Tablo V: Hipersensitivite pnömonisi için önerilen yeni sınıflama (24)

	Klinik Davranış	Tipik YÇBT bulguları	Histopatolojik paternler
Akut HP Semptom süresi birkaç hafta/ay (6 aydan yaklaşık 24 haftaya kadar)	Geri dönüşlü tümüyle iyileşmesi mümkündür Semptomları indükleyen antijene maruziyetle ilişkilidir Maruziyet engellenirse tümüyle iyileşebilir	Üst ve orta lob baskın buzlu cam opasiteleri, kötü sınırlı sentrilobüler nodüller, mozaik atenüasyon, hava hapsi ya da nadiren konsolidasyon	İnflamatuvar sellüler HP Lenfoplazmasiter mononükleer infiltrasyon Havayolu merkezli, peribronşiyoller infiltratlar İyi gelişmemiş granülomlar Multinükleer dev hücreler Sellüler NSIP
Kronik HP Semptom süresi birkaç ay (6 aydan yaklaşık 24 hafta)	Daha yaygın hâle dönüşme potansiyeli vardır Progresyon riski	Üst ve orta lob baskın fibrozis, peribronkovasküler fibrozis, bal peteği, mozaik atenüasyon, hava hapsi, sentrilobüler nodüller, bazallerin korunması	Fibrotik HP UIP benzeri Fibrotik NSIP benzeri Hava yolu merkezli fibrozis, NOS Sınıflanamayabilir Fibrozis zemininde inflamatuvar HP olabilir

HP: Hipersensitivite pnömonisi, YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, UIP: Usual interstiyel pnömoni, NSIP: Nonspesifik interstiyel pnömoni, OP: Organize pnömoni, NOS: Not otherwise specified

Açık akciğer biyopsisinin ne zaman yapılacağını da içeren tıpkı IPF'deki gibi güvenli klinik tanısı olan HP, muhtemel HP, olası HP ve HP benzemeyen olmak üzere tanısız algoritmalar oluşturulmuştur (Tablo VI) (24).

SIGARA İLE İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL PNÖMONİLER

İdiyopatik interstisyel pnömonilerin tanısı için bilinen nedenlerin ekarte edilmesi tanı için temel kurallardan biri olmasına rağmen, sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı idiyopatik interstisyel pnömonileri 2013 sınıflamasında yer almaktadır (3). Sigara kullanımı kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve amfizeme neden olduğu gibi, respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-ILD), DIP, IPF ve pulmoner Langerhans hücreli histiositozisin (PLHH)

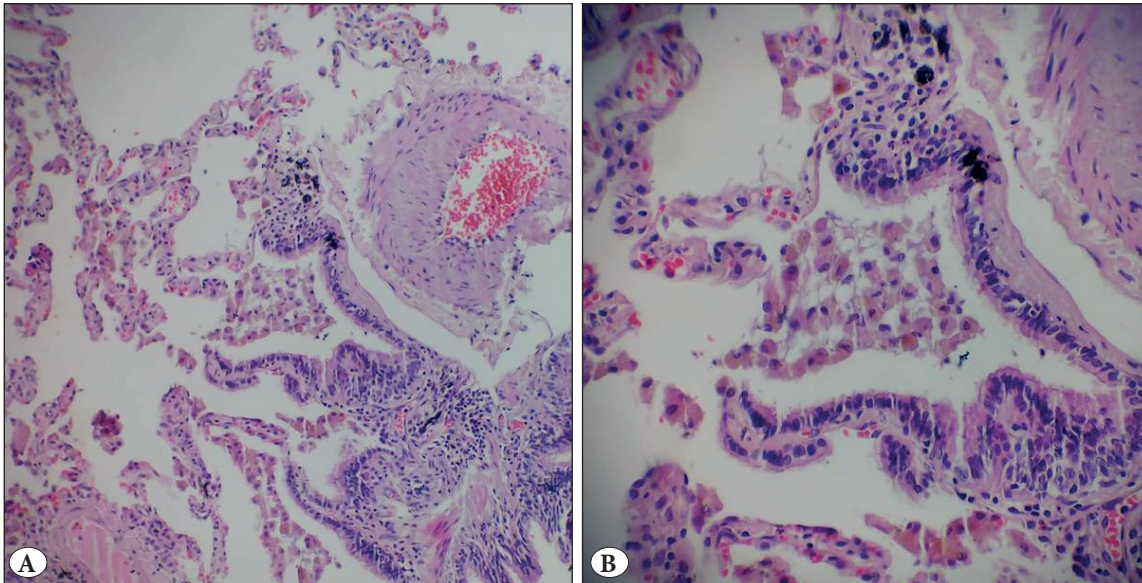
etiolojisinde de yer almaktadır. Sigara ile ilişkili akciğer hastalığı özellikle RB-ILD, DIP ve PLHH kapsamaktadır (25).

RB-ILD ve DIP aynı hastalığın farklı spektrumlarını oluşturmaktadır. Aslında her iki durumda bir alveoler makrofaj depolanmasıdır. Çok sayıda pigmente makrofajın hava boşlukları içinde depolanması sonucu bilgisayarlı tomografide tipik buzlu cam opasiteleri, ek olarak sentrilobuler nodüller oluşur. Respiratuar bronşiolit orta derecede kronik inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir. Çok sayıda pigmente makrofaj, hava boşluğunda ve komşuluğundaki alveol lümenlerinde bulunur (Şekil 7). Bu sınırlı yayılım nedeniyle küçük büyütme altında doku incelendiğinde yamalı görünüm oluşur. Sentri-siner amfizem sıklıkla bulunmakla beraber biyopside tanımak zor olabilir. RB-ILD olgularında intraalveoler eozinofil, dev hücre ve lenfoid follikül yoktur (3, 26).

Tablo VI: Hipersensitivite pnömonisi için önerilen idiyopatik pulmoner fibrozise benzer sınıflama (24)

HP ile uyumlu klinik Tanı	Muhtemel HP	Muhtemel HP	Olası HP	HP ile uyumsuz Bulgular
Tipik HP' nin YÇBT paternleri ve 1-Maruziyet öyküsü ve/veya Serum spesifik IgG pozitif	Tipik HP' nin YÇBT paternleri ve 1-Maruziyet öyküsü ve/veya Serum spesifik IgG negatif	UIP, NSIP, KPFA, OP'nin YÇBT bulguları 1-Maruziyet öyküsü ve/veya Serum spesifik IgG pozitif	Tipik HP' nin YÇBT paternleri ya da UIP, NSIP, KPFA, OP'nin YÇBT bulguları 1-Maruziyet öyküsü ve/veya Serum spesifik IgG pozitif	Tipik HP' nin YÇBT paternleri ya da UIP, NSIP, KPFA, OP'nin YÇBT bulguları 1-Maruziyet öyküsü ve/veya Serum spesifik IgG negatif
2-BAL da lenfositosis	2-BAL da lenfositosis	2-BAL da lenfositosis	2- BAL normosellüler ya da mikst	2- BAL normosellüler ya da mikst

HP: Hipersensitivite pnömonisi, **YÇBT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, **UIP:** Usual interstisyel nömoni, **NSIP:** Nonspesifik interstisyel pnömoni, **OP:** Organize pnömoni, **KPFA:** Kronik pulmoner fibrozis amfizem, **BAL:** Bronkoalveoler lavaj



Şekil 7:
A) Respiratuar bronşiolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığında hava boşlukları içinde pigmente makrofaj depolanması (HE x40)
B) Bronş duvarında inflamasyon (HE x400).

DIP ilk kez 1965'de tariflenmiştir. Başlarda epitellerin dökülmesine bağlı olduğu düşünülmesine rağmen, elektron mikroskopik incelemede makrofaj olduğu ortaya konulmuştur. DIP'in steroide iyi yanıt vermesi nedeni ile IPF'den ayrımı önemlidir. Radyolojik olarak NSIP ile karışır. Ayrıca 2013 sınıflamasında varlığını sürdürmesine rağmen insidansı oldukça düşüktür (3). RB-ILD'nin son dönemi olduğu düşünülür. Ancak DIP yalnızca sigaraya bağlı değildir. İlaça bağlı reaksiyonlarda ve sigara öyküsü olmayan kollajen vasküler hastalıkta da gözlenebilir. DIP'te histopatolojik olarak akciğer yapısı korunmuştur. İntraalveoler makrofajlar soluk, eozinofilik, ince granüler açık kahve pigment bulunur. Demir boyasında pozitif boyanırlar. Pulmoner hemorajideki yoğun, altın rengi, refraktil pigmentli siderofajlar gözlenmez. RB-ILD ve DIP' in sigara ile ilişkili insidental radyolojik ve histopatolojik bulgulardan ayırt edilmesi gerekir. Sigara ile ilişkili interstisyel fibrozis özellikle üst loblarda amfizem ile beraber hücreden fakir fibrozisin bulunmasıdır. Bu durum RB'ye de eşlik edebilir (27).

KRİPTOJENİK ORGANİZE PNÖMONİ (KOP)

Temel histopatolojik özelliği organize pnömoni paterni olan bir interstisyel akciğer hastalığıdır. İlk kez KOP terimi 1982 yılında kullanılmıştır. Organize pnömoni patolojik bir tariftir. KOP olarak tanı verilmeden önce pek çok etiolojinin ekarte edilmesi gerekir. Çünkü viral enfeksiyonlar, ilaca bağlı toksisiterlerde, gastroözofajial reflüde, radyoterapi, bağ dokusu hastalıkları organize pnömoneye yol açabilir. Bu olgular sekonder organize pnömoni olarak bilinir. Ancak sigara bir risk faktörü değildir. Pek çok KOP' lu olguda sigara öyküsü mevcut değildir. Radyolojik olarak YÇBT'de konsolidasyon, buzlu cam opasiteleri ve ters halo belirtisi izlenir (28).

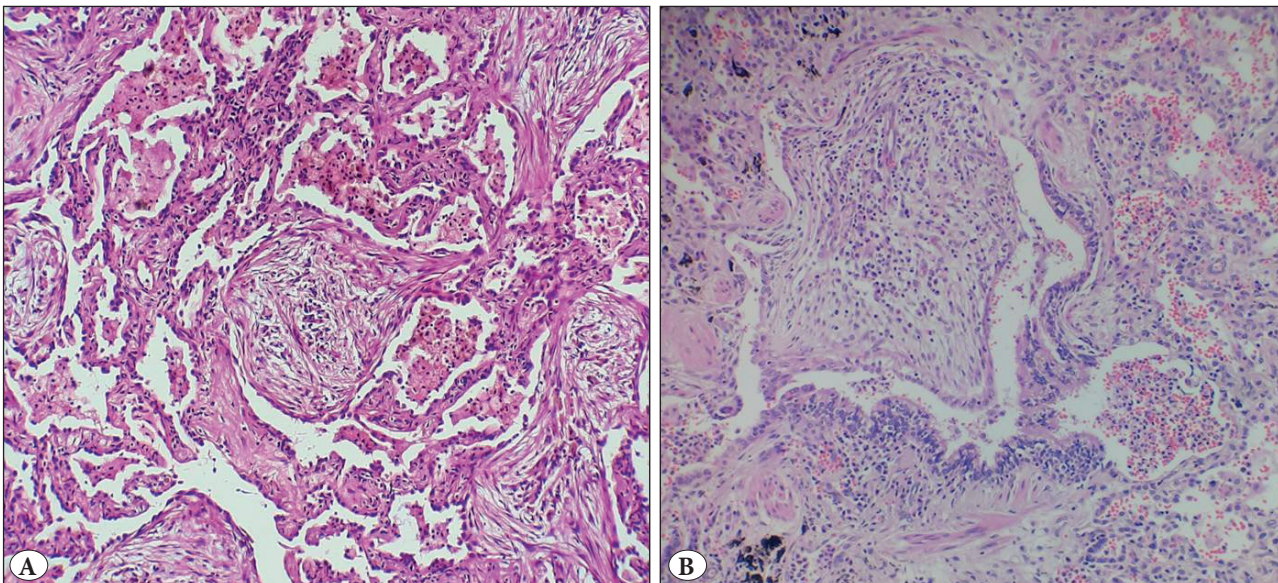
Alveol epitel zedelenmesini takiben plazma proteinleri alveol boşluğuna sızar, inflamatuvar hücre göçü oluşur. İntraalveoler aşamada mononükleer hücre infiltrasyonlu fibrin bantları oluşur. İkinci aşamada bu olayı retikülin ağı boyunca fibroblast proliferasyonu takip eder. Aynı anda alveol epitel proliferasyonu olarak tekrar epitelize olur ve alveol bazal membranı onarılır. Son aşamada fibroblast ve bağ dokusu matris organizasyonu oluşur. Vasküler endotelial büyüme faktörü ve basic fibroblast büyüme faktörü temel rol oynar. Böylece alveol lümenlerini ve bronşioelleri tıkayan Masson cisimleri oluşur (Şekil 8). Ancak akciğer yapısı korunur. Bu durum nefes darlığına yol açar. Steroidler Masson cismi oluşumunu engellediği için tedavide kullanılır (28).

Akut fulminant KOP, akut fibrinöz ve organize pnömoni (AFOP), fibrozan KOP ve unifokal KOP bu başlık altında yeni tarif edilen antitelardır.

Akut fulminant KOP hızlı gelişen solunum yetmezliği, hipoksemi ve takibindeki mekanik ventilasyon gerektiren klinik ve radyolojik olarak AIP'den ayırt edilemez. Yüksek mortalite oranı vardır. Eğer tanı alabilirse steroide yanıtı iyidir (28).

AFOP 2013 IIP sınıflamasında nadir histolojik paternler başlığı altında yer almaktadır (3). AFOP histolojik olarak intraalveoler fibrin trombüsleri ve organize pnömoni ile karakterizedir. Kollajen vasküler hastalıklar, hipersensitivite pnömonisi, ilaç reaksiyonları ve akciğer transplantasyonunda gözlenebilir (29). AFOP eozinofilik pnömonide de gözlenebileceğinden özellikle kan ve doku eozinofilisinin AFOP'ta gözlenmemesi ayırıcı tanı açısından önemlidir (3).

Fibrozan KOP 2013 sınıflamasında KOP bölümü altında polimiyozitis ve antisentataz sendromuna bağlı gelişen mikst



Şekil 8: A,B) Organize pnömoni paterninde alveoller ve bronşioelleri tıkayan masson cisimleri (HE x200).

fibrozis ve organize pnömoni paterni olarak tariflenmiştir (3). Histolojik olarak kollajenize fibromiksoid polipler ile karakterizedir. Fibroze rağmen akciğer yapısı korunmuştur. Bu fibrotik polipler tendon benzeri görünüm oluşturur. Fibrozis bazen radyolojik olarak tespit edilemese bile histolojik olarak gözlenir. Bu olguları klasik KOP'a göre tedaviye cevabı iyi değildir (30).

Maligniteyi taklit eden soliter pulmoner nodüller unifokal KOP olarak isimlendirilmektedir (31).

AKUT İNTERSTİSYEL PNÖMONİ (AİP)

Nedeni bilinmeyen erişkin solunum yetmezliği sendromu olup histolojik olarak ayırt etmek mümkün değildir. Biyopside her zaman hyalen membranlar tespit edilemeyebilir. Alveol duvarları gevşek bağ dokusu ile genişler ve buna pnömosit hiperplazisi eşlik eder. AİP iyileşirken fibrotik NSİP'a benzeyen paterne ilerleyebilir (3,32).

LENFOİD İNTERSTİSYEL PNÖMONİ (LİP)

Lenfoid interstisyel pnömoni genelde diğer interstisyel akciğer hastalıklarına eşlik eder. Bu nedenle idiyopatik LİP nadirdir. Özellikle sellüler NSİP'ın tariflenmesi ile olgu sayısı azalmıştır. Histolojik bulgusu alveoler septaların lenfoid infiltrasyonu ile genişlemesidir. Lenfoid hiperplaziden, lenfoid hiperplazinin daha çok bronkovasküler yapıları ve interlobuler septaları tutması ile ayrılır. YÇBT'de alt lob ağırlıklı tutulum, buzlu cam dansiteleri ve kistler gözlenir (33).

PLÖROPARANKİMAL FİBROELASTOZİS (PPFE)

Özellikle üst loblarda plevra ve subplevral akciğer parankiminde elastik liflerden zengin fibrozis ve intraalveoler fibrozis ile karakterize nadir bir hastalıktır (Şekil 9) (3).

Hastaların ortalama yaşı 57 olup, cinsiyet baskınlığı yoktur. Olguların yarısında tekrarlayan enfeksiyon vardır. Hastaların bazılarında ailesel interstisyel akciğer hastalığı ve kanda nonspesifik antikorlar bulunur. Olguların %60'ı progrese olmuş olup olguların %40'ı hastalıktan kaybedilir. Histolojik olarak pür PPFE olabileceği gibi diğer interstisyel pnömoniler ile beraber olabilir (33,34).

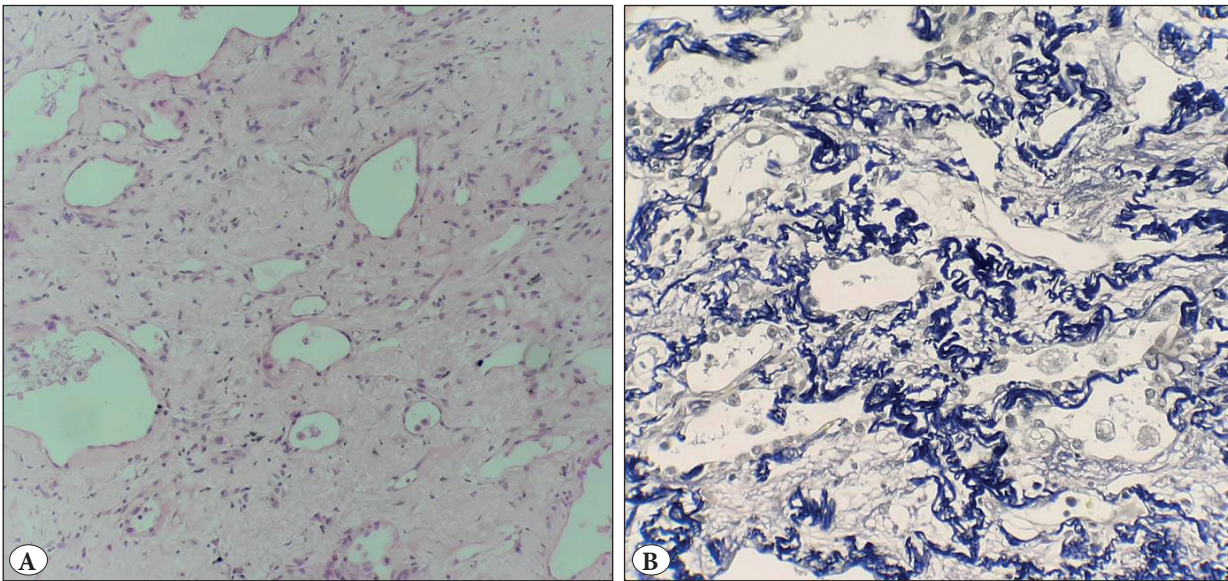
Japonya'da genç erişkinlerde, düz göğüs duvarı, ilerleyici solunum yetmezliği ve kötü prognozla beraber olan Amitani hastalığı tariflenmiştir (33).

İNTERSTİSYEL PNÖMONİNİN BRONKOSENTRİK PATERNİ

Brokosentrik fibroinflamatuvar değişikliklerin olduğu olgulardır. Bronsiolosentrik interstisyel pnömoni ya da hava yolu merkezli fibrozis gibi terimler kullanılmıştır. Olguların çoğunda mesleki ve çevresel maruziyet vardır. Peribronşöler metaplazili interstisyel akciğer hastalıkları küçük havayolu hastalığının bir formudur. YÇBT'de normal görünüm ya da hava hapsi vardır. Radyolojide sentrilobuler nodüller de gözlenebilir (33,35).

OTOİMMÜN İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

İnterstisyel akciğer hastalıkları kollajen doku hastalıklarının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Bazen hastaların klinik ve serolojik özellikleri kollajen doku hastalıklarının tanı için gerekli kriterleri göstermez. Serolojide ANA (antinükleer antikor) herhangi bir titrede nükleoler paterni veya sentromer paterni olabilir. YÇBT'de NSİP, OP, NSİP ve OP birlikteliği, LİP'in radyolojik bulguları gözlenebilir. Cerrahi biyopside NSİP, OP, NSİP ve OP birlikteliği, LİP paternlerinin yanısıra;



Şekil 9: A) Plöroparankimal fibroelastoziste interstisyumda elastik lif depolanmasına bağlı genişleme (HE x200) B) Verhof elastika boyasında interstisyel elastik lifler (verhof elastika x200).

İnterstiyel germinal merkez içeren lenfoid agregatlar, diffüz lenfoplazmositer infiltrasyonlar izlenir. İnterstiyel pnömoninin yanısıra plevral ve perikardial effüzyon ile kalınlaşma da izlenebilir (36).

KOMBİNE PULMONER FİBROZİS VE AMFİZEM SENDROMU

Akciğerin üst loblarında amfizem ve alt loblarında fibrozis ile karakterize nadir bir hastalıktır. Olgularda sigara içme öyküsü, efor dispnesi, difüzyon kapasitesinde azalma gözlenir. YÇBT'de üst loblarda multiple büllöz ve amfizematöz alanlar, alt loblarda subplevral retiküler opasiteler, traksiyon bronşiektazisi, bal peteği ve buzlu cam opasiteleri gözlenir. Fibrotik alanda histolojik olarak genellikle UIP paterni gözlenirken nadiren diğer paternler de gözlenebilir. Prognozu İPF'den daha iyidir (37,38).

SİNİFLANAMAYAN İNTERSTİYEL PNÖMONİLER

Multidisipliner konsey incelemesine rağmen sınıflanamayan interstiyel pnömonilerdir. Sınıflanamayan olgular histolojik olarak İPF, NSIP, KHP ve kollajen vasküler hastalıklara bağlı interstiyel akciğer hastalıklarının kombinasyonundan oluşur. Prognozu İPF ile non İPF interstiyel akciğer hastalıkları arasında değişir (3,39).

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165 (2):277-304.
2. Tabaj GC, Fernandez CF, Sabbagh E, Leslie KO. Histopathology of the idiopathic interstitial pneumonias (IIP): A review. *Respirology.* 2015;20(6):873-83.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188 (6):733-48.
4. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review. *Eur Respir J.* 2015;46 (3):795-806.
5. Ergur GA, Bingöl Z, Kumbasar ÖÖ, Moğulkoç N, Müsellim B, Okumuş NF, Öngen HG, Tabak L, Türkaş H, Uzun O. Türk Toraks Derneği idiyopatik pulmoner fibrozis tanı ve tedavi uzlaşma raporu 2018. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2018
6. Macneal K, Schwartz DA. The genetic and environmental causes of pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2012;9 (3):120-5.
7. Zamò A, Poletti V, Reghellin D, Montagna L, Pedron S, Piccoli P, Chilosi M. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005;22 (2):123-8.
8. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, Brigham KL, Oates JA Jr, Loyd JE, Stecenko AA. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41 (6):2633-40.
9. Kropski JA, Young LR, Cogan JD, Mitchell DB, Lancaster LH, Worrell JA, Markin C, Liu N, Mason WR, Fingerlin TE, Schwartz DA, Lawson WE, Blackwell TS, Phillips JA, Loyd JE. Genetic Evaluation and Testing of Patients and Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195 (11):1423-8.
10. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, et al; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183 (6):788-824.
11. Conte E, Gili E, Fagone E, Fruciano M, Iemmolo M, Vancheri C. Effect of pirfenidone on proliferation, TGF-induced myofibroblast differentiation and fibrogenic activity of primary human lung fibroblasts. *Eur J Pharm Sci.* 2014;58:13-9.
12. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herzeg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370 (22):2071-82.
13. Salisbury ML, Xia M, Murray S, Bartholmai BJ, Kazerooni EA, Meldrum CA, Martinez FJ, Flaherty KR. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: A cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir Med.* 2016;118:88-95.
14. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, et al; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198 (5):e44-e68.

15. Morell F, Villar A, Montero MÁ, Muñoz X, Colby TV, Pipvath S, Cruz MJ, Raghu G. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(9):685-94.
16. Lawson WE, Loyd JE, Degryse AL. Genetics in pulmonary fibrosis--familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci.* 2011;341(6):439-43.
17. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(2):136-47.
18. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(1):19-33.
19. Myers JL. Reprint of: Nonspecific interstitial pneumonia: Pathologic features and clinical implications. *Semin Diagn Pathol.* 2018;35 (5):334-8.
20. Lee J, Kim YH, Kang JY, Jegal Y, Park SY; Korean Interstitial Lung Diseases Study Group. Korean Guidelines for Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases: Part 3. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2019 May 31.
21. Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis what is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142 (1):109-19.
22. Chiba S, Tsuchiya K, Akashi T, Ishizuka M, Okamoto T, Furusawa H, Tateishi T, Kishino M, Miyazaki Y, Tateishi U, Takemura T, Inase N. Chronic hypersensitivity pneumonitis with a usual interstitial pneumonia-like pattern: Correlation between histopathologic and clinical findings. *Chest.* 2016;149(6):1473-81.
23. Bouros D, Tzouvelekis A. Telomeropathy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(9):1086-7.
24. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: Perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):680-9.
25. Sousa C, Rodrigues M, Carvalho A, Viamonte B, Cunha R, Guimarães S, de Moura CS, Morais A, Pereira JM Diffuse smoking-related lung diseases: Insights from a radiologic-pathologic correlation. *Insights Imaging.* 2019;10 (1):73.
26. Neurohr C, Behr J. Changes in the current classification of IIP: A critical review. *Respirology.* 2015;20(5):699-704.
27. Konopka KE, Myers JL. A review of smoking-related interstitial fibrosis, respiratory bronchiolitis, and desquamative interstitial pneumonia: Overlapping histology and confusing terminology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(10):1177-81.
28. Chandra D, Hershberger DM. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-2019 Feb 22.
29. Alici IO, Yekeler E, Yazicioglu A, Turan S, Tezer-Tekce Y, Demirag F, Karaoglanoglu N. A case of acute fibrinous and organizing pneumonia during early postoperative period after lung transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47 (3):836-40.
30. Beardsley B1, Rassel D. Fibrosing organising pneumonia. *J Clin Pathol.* 2013;66 (10):875-81.
31. Maldonado F, Daniels CE, Hoffman EA, Yi ES, Ryu JH. Focal organizing pneumonia on surgical lung biopsy: Causes, clinicoradiologic features, and outcomes. *Chest.* 2007;132 (5):1579-83.
32. Obasi J. An elusive case of acute interstitial pneumonia. *Cureus.* 2019;11 (5):e4685.
33. Johkoh T, Fukuoka J, Tanaka T. Rare idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) and histologic patterns in new ATS/ERS multidisciplinary classification of the IIPs. *Eur J Radiol.* 2015;84 (3):542-6.
34. Enomoto Y, Nakamura Y, Satake Y, Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Inui N, Iwashita T, Kuroishi S, Yokomura K, Koshimizu N, Toyoshima M, Imokawa S, Yamada T, Shirai T, Hayakawa H, Suda T. Clinical diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A retrospective multicenter study. *Respir Med.* 2017;133:1-5.
35. Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. *Mod Pathol.* 2002;15 (11):1148-53.
36. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, Lee JS, Leslie KO, Lynch DA, Matteson EL, Mosca M, Noth I, Richeldi L, Strek ME, Swigris JJ, Wells AU, West SG, Collard HR, Cottin V; ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015;46 (4):976-87.
37. Wright JL, Tazelaar HD, Churg A. Fibrosis with emphysema. *Histopathology.* 2011;58 (4):517-24.
38. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): An entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis.* 2015;7(4):767-79.
39. Leung SC, Churg AM, Leipsic JA, Levy RD, Wilcox PG, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: An unresolved diagnostic dilemma. *Respirol Case Rep.* 2015;3(3):85-8.