

AKCİĞERİ TUTAN VASKÜLİTİK SENDROMLAR

VASCULITIC SYNDROMES INVOLVING THE LUNG

Leyla Memiş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-mail: leymem@gazi.edu.tr

DOI: 10.5578/tcb.2017.008

Özet

Akciğeri tutan vaskülitik sendromlar nadir hastalıklar olup, morfolojileri birbirine benzeyen kliniko-patolojik antiteler şeklindedir. Bu nedenle kesin tanıyı koyarken detaylı klinik ve laboratuvar bulguların bilinmesi gerekir. Vaskülitler primer olarak akciğer parankimini tutabilir veya sistemik hastalıklarda ikincil bulgu olarak pulmoner damarları etkileyebilir. Sekonder vaskülit olarak adlandırılan bu tabloyu doğru tanımlamak önemlidir. İdiyopatik vaskülitik sendromlar içinde; granümatöz polianjitis (Wegener granülo-matozisi), eozinofilik granümatöz polianjitis (Churg-Strauss sendromu) ve mikroskopik polianjitis öne çıkar. Daha nadir olarak akciğer tutulumu oluşturan hastalıklar içinde ise; nekrotizan sarkoid granülo-matozis, poliarteritis nodoza, küçük damar vaskülit, Takayasu arteriti, henoch-schönlein purpura, Behçet sendromu, kriyoglobulinemik vaskülit, idiyopatik granümatöz artrit ve dissemine visseral dev hücreli anjitis vardır.

Anahtar kelimeler: Granulomatöz polianjitis, eozinofilik granülo-matöz polianjitis, mikroskopik polianjitis

Abstract

Diagnosis of vasculitic syndrome is difficult because these diseases are rare, and the morphologies are similar. Therefore, detailed clinical and laboratory findings are needed to make definite diagnosis. Vasculitis may affect lung parenchyma as a primary pathology or may develop as secondary vasculitis associated with other disease patterns. It is important to keep in mind that secondary vasculitis may also be a dominant pattern and search the primary vasculitis carefully. The idiopathic vasculitic syndromes that frequently involve the lungs are; granulomatous polyangiitis (Wegener's granulomatosis), eosinophilic granulomatous angiitis (Churg-Strauss Syndrome) and microscopic Polyangiitis. Idiopathic vasculitic syndromes rarely affecting the lungs are; necrotizing sarcoid granulomatosis, polyarteritis nodosa, small vessel vasculitis, Takayasu's arteritis, Henoch-Schönlein purpura, Behçet syndrome, cryoglobulinemic vasculitis, idiopathic granulomatous arthritis and Disseminated visceral giant cell anjitis .

Keywords: Granulomatous polyangiitis, eosinophilic granulomatous polyangiitis, microscopic polyangiitis

Vaskülitik sendrom tanısı zordur, çünkü bu hastalıklar nadir rastlanan, morfolojileri birbirlerini tekrarlayan kliniko-patolojik antiteler şeklindedir (1-3). Bu nedenle kesin tanı koyabilmek için detaylı klinik ve laboratuvar bulgular gerekir. Vaskülitler, primer patoloji olarak akciğer parankimini etkileyebilir veya diğer hastalık tablolarına eşlik eden sekonder vaskülit şeklinde gelişebilir. Sekonder vaskülitin dominant patern de olabileceğini akılda tutmak ve primer vaskülitini dikkatle tanımlamak önemlidir.

Akciğeri Sıklıkla Tutan İdiyopatik Vaskülitik Sendromlar Şu Şekildedir (1):

- Granümatöz polianjitis (Wegener granülo-matozisi),
- Eozinofilik granümatöz anjitis (Churg-Strauss anjitis ve granülo-matozisi),
- Mikroskopik polianjitis.

Akciğeri Nadir Etkileyen İdiyopatik Vaskülitik Sendromlar (1):

- Nekrotizan sarkoid granülo-matozis,
- Poliarteritis nodoza,
- Küçük damar vaskülit,
- Takayasu arteriti,
- Henoch-Schönlein purpura,
- Behçet sendromu,
- Kriyoglobulinemik vaskülit,
- İdiyopatik granümatöz artrit,
- Dissemine visseral dev hücreli anjitis.

Vaskülitin Eşlik Ettiği Çeşitli Sistemik Hastalıklar (1):

1. Klasik sarkoidozis,
2. Kollajen-vasküler hastalıklar,
3. İnflamatuvar bağırsak hastalığı,
4. Malignite.

Diffüz pulmoner hemoraji sendromlarının bir kısmında da vaskülit tabloya eşlik eder.

Sekonder veya Lokalize Vaskülit

Gerçek anlamda vaskülitik süreç şeklinde olmayıp, zeminde mevcut inflamasyonun vasküler yapıları etkilemesi ile ortaya çıkan durumlardır. En sık neden olan enfeksiyon grubunda *Pseudomonas*, *Legionella pneumophila* vaskülit oluşturabilir. Fungal ve mikobakteriyel enfeksiyonlar da granülomatöz vaskülit yapar. *Aspergillus* ve mukor ile nekrotizan vaskülit oluşur. Parazitik durumlarda da vaskülit görülür. Enfeksiyöz nedenli vaskülit tablosunda histokimyasal yöntemlerle ajanı göstermek mümkün olabilir. Sıkça rastlanan örneklerden biri olarak mantar enfeksiyonlarında Gomori methenamine silver (GMS), PAS, Fontana-Masson, kombine FM-alcian blue, kombine FM- mucicarmine, alcian blue-PAS boyaları organizmayı saptamada yardımcı olur (4,5).

Sekonder vaskülit nedenleri olarak enfeksiyonlara ek, bronkosentrik granülomatozis, pulmoner hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalıkları; kronik eozinofilik pnömoni, Langerhans hücreli histiozitozis, inflamatuvar psödotümör, sekestrasyon, embolik materyal, ilaç-toksik madde, transplantasyon ve radyasyon sıralanabilir (1).

Bazı lenfoproliferatif hastalıklarda lenfoid elemanlar damar duvarlarına afinite göstererek, vaskülit tablosunu taklit edebilir. Bu durumlarda damar duvarını infiltre eden hücrelerin morfolojisi, özellikle sergiledikleri atipi dikkatle değerlendirilmelidir (2).

PRİMER VASKÜLİTİK SENDROMLAR

A. Granülomatöz Polianjitis (Wegener Granülomatozisi)

Granülomatöz vasküitle karakterize sistemik bir otoimmün hastalıktır. Orta yaş (50) erişkinlerde sık görülür, çocuklarda nadirdir. Vaskülit en çok üst-alt solunum yolları ve böbreği tutar. Başlangıçta üst solunum yolları ve akciğer lezyonları ağırlıklıdır. Zaman içinde böbrek tutulumu %75'e yaklaşan bir oranda gelişir. Böbrek lezyonları hastanın prognozunu kötüleştirir (1,6,7).

Hastanın üst solunum yolları (kulak, burun, sinüsler ve boğaz) ve alt solunum yollarında (akciğer) veya her ikisinde birden gelişen akut nekrotizan ve palizatlanan granülomlar vardır. Üst solunum yollarında en sık semptom; rinore, pürülan kanlı nazal akıntı, oral-nazal ülserler, poliartralji, miyalji, sinüs ağrısı şeklindedir. Artralji, ateş, kütanöz lezyonlar, kilo kaybı, periferik nöropati sistemik lezyonlar olarak eşlik eder (7).

Akciğer tutulumunda ise, öksürük, hemoptizi, plöritis saptanır.

Sınırlı form, renal tutulumun eşlik etmediği olguların tanımlaması için kullanılır.

Ancak hastalığın yaygın formunda göz, deri, kalp gibi organlar da tutulur.

Nekrotizan veya granülomatöz vaskülit küçük-orta çaplı damarları tutar (kapiller, venül, arteriol, arter). Akciğerler ve üst solunum yolları lezyonların en belirgin olduğu alanlardır (2).

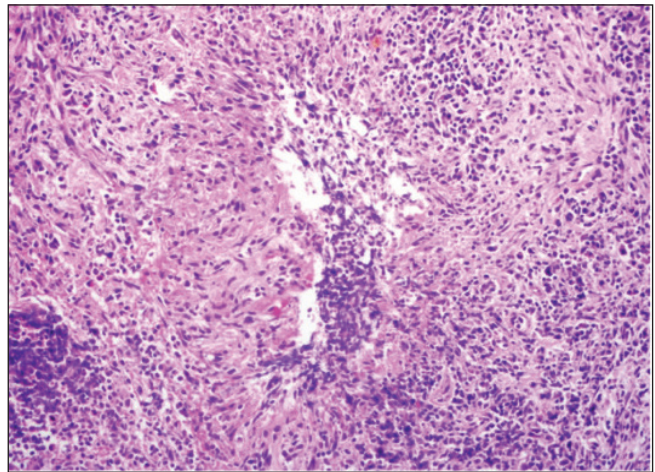
Renal tutulumun eşlik ettiği olgularda fokal nekrotizan veya kresentik glomerülonerit izlenir.

Etyoloji: Granülomatöz polianjitis, T-hücre aracılı hipersensitivite reaksiyonunun bir formu olup, olasılıkla inhalasyonla alınan bir enfeksiyöz veya çevresel ajan söz konusudur. Bunu destekleyen bulgular olarak, granülom gelişmesi ve immünsüpresif tedaviye olan iyi yanıt gösterilmektedir. Olguların %95'inde PR3-ANCA (c-ANCA+) pozitifliği mevcuttur (1).

Radyoloji: Multifokal pulmoner opasiteler, diffüz retikülonodüler infiltrasyon plevral kalınlaşma ve efüzyon, nadiren soliter nodül şeklindedir.

Wegener granülomatozisi (WS)'nde mikroskopik özellikler:

1. Vaskülit: Küçük arter ve venleri tutan nekrotizan vaskülit izlenir. Vaskülit daha çok non-granülomatöz tipdir (Resim 1). Arterit ve venülit, akut, kronik, nekrotizan granülomatöz, nonnekrotizan granülomatöz şeklinde olabilir. Damar tutulumu fokal veya diffüz olabilir. Palizatlanan granülomların varlığı tanıyı destekler. Nekroz ve fibrinoid değişiklik gözlemlenir. İnflamasyon damar yapısını net ortaya koymak için elastik doku boyaları ile internal elastik laminadaki parçalanma gösterilebilir (1,2).

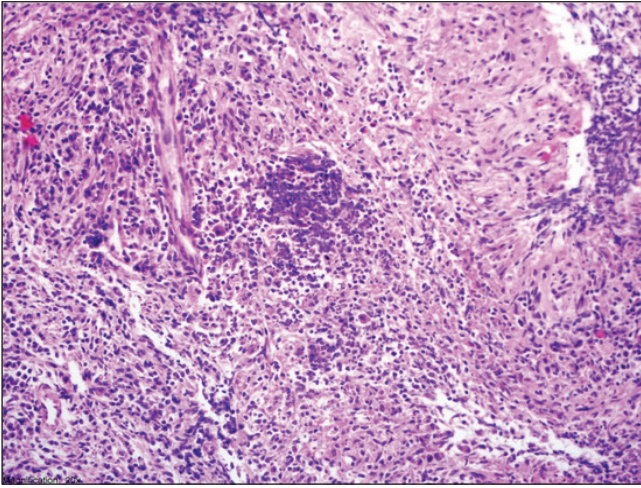


Resim 1. Vaskülit: Damar duvarını tüm katmanları boyunca tutarak parçalayan mikst inflamatuvar infiltrasyon (HE x20).

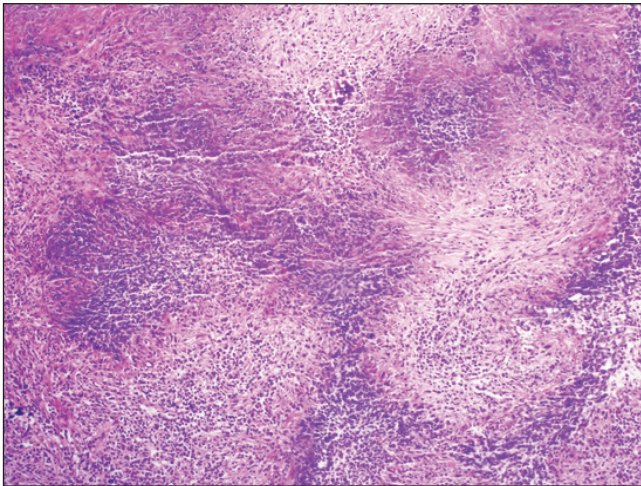
Alveoler septal kapillerler ve venülleri tutan kapillarit tablosu granülatöz polianjitisin özel bir formudur. İnterstisyel alanlarda genişleme ve akut nötrofilik inflamasyonun saptandığı bu durumda belirgin alveoler kanama söz konusudur. Tutulan damar duvarında nötrofil lökosit infiltrasyonuna ek bazen fibrinoid nekroz dikkati çeker. Hastalarda hemoptizi ve yaygın pulmoner infiltrasyonlar izlenir (8,9).

2. Parankim Nekrozu; nötrofilik mikroapse, geografik nekroz ve granülatöz inflamasyon ile karakterizedir.

Nötrofilik mikroapse formasyonu parankimdeki öncü lezyondur (Resim 2). Küçük odaklar şeklinde nötrofil lökosit toplulukları ve nötrofilik nükleer debriler bu alanlarda izlenir. Mikroapse odakları kollajen nekrozu demektir ve büyüyerek klasik nekroz alanlarına dönüşür. Nekroz, büyük, irregüler ve geografik nitelikte olup, bazofilik yapıdadır (Resim 3). "Kirli"



Resim 2. Nötrofilik mikroapse: Akciğer parankiminde nötrofil lökosit toplulukları ve nükleer debris ile karakterize, erken kollajen nekrozunu gösteren değişiklik.



Resim 3. Granülatöz polianjitisde büyük, irregüler konturlu ve bazofilik yapıda jeografik nekroz (HE x10).

nekroz olarak adlandırılır. İrregüler şekilli ve bazofilik yapıda olması enfeksiyöz nedenleri ayırmada yardımcı olur. Nekroz çevresinde palizatlanan histiositler yer alır. İyi gelişmiş, sarkoid tipi granülomlar WG'de izlenmez. Eğer var ise enfeksiyon düşünlür (10).

Klasik granülomun oluşmadığı, inflame zeminde çok sayıda dev hücre varlığı diffüz granülatözis olarak isimlendirilir ve ayırıcı tanıda çok yardımcı olur (Resim 4).

Granülatöz polianjitisde çevre parankim sekonder nonspesifik değişiklikler içerir. Bu değişiklikler minör bulgular olarak adlandırılır.

1. Parankim bulguları;

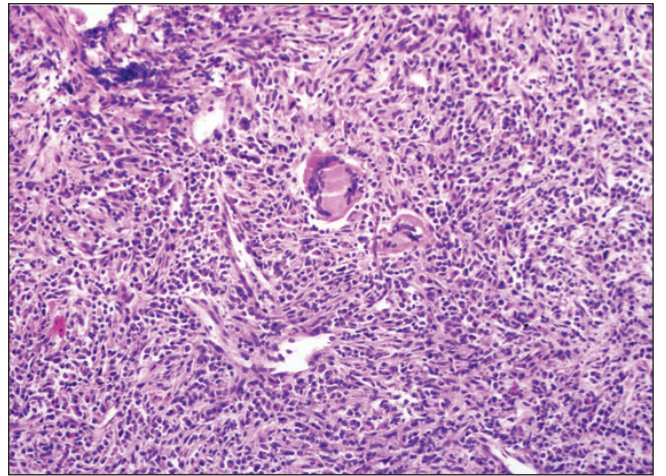
Nodüler interstisyel fibrozis, endojen lipoid pnömoni, alveoler hemoraji, organize intralüminal fibrozis, lenfoid agregatlar, doku eozinofilleri, ksantogranülatöz lezyonlar, alveoler makrofaj akümüasyonu hastalığın minör bulgularını oluşturur.

Parankimin çeşitli morfolojide lezyonlar içermesi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

2. Bronşiyal/bronşiyoler lezyonlar;

Kronik bronşit, akut bronşit, bronkopnömoni, BOOP paterni, bronkosentrik granülatözis, folliküler bronşiyolit, bronşiyal stenozis saptanabilir.

Ayrıcı tanı: Granülatöz polianjitis tanısı VATS örneklerinde kolayca konabilir. Vaskülit, bazofilik nekroz ve zeminde eşlik eden parankim inflamasyonu tanımsaldır. Küçük biopsiler zorluk çıkarabilir. Bu dokularda diffüz granülatözis olarak adlandırılan birbirini tekrarlayan dev hücre formasyonları WG akla getirmede çok yardımcı olur. Şüphe edilen olgularda C-ANCA pozitifliğini sorgulamak da gerekir. Altta sıralanan hastalıklar ayırıcı tanıda akla gelmelidir (1,2)



Resim 4. Granülatöz polianjitisde belirgin granülom yapısı olmaksızın çok sayıda dağınık dev hücre formasyonu ile karakterize "diffüz granülatözis" alanı (HE x20).

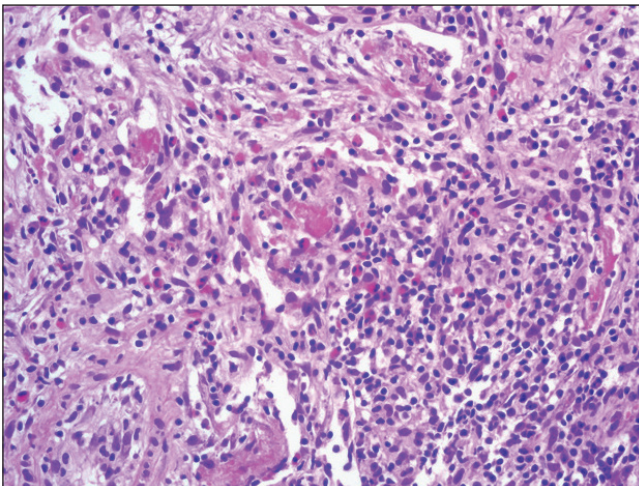
- Lenfomatooid granülopatiz,
- Eozinofilik granülopatöz polianjitiz, (Churg-Strauss sendromu),
- Sarkoidoziz,
- Nekrotizan sarkoid granülopatöziz,
- Granülopatöz enfeksiyonlar,
- Romatoid nodül,
- Bronkosentrik granülopatöziz,
- Diffüz pulmoner hemoraji sendromları.

B. Eozinofilik Granülopatöz Polianjitiz (Churg-Strauss Sendromu-CSS)

Nadir bir hastalık olup küçük ve orta çap damarları etkileyen sistemik nekrotizan vaskülit ile ağır astım, kan ve doku eozinofilisinden oluşan bir tablo şeklindedir (Resim 5). Churg-Strauss sendromu olarak da bilinir (11,12). Temelde solunum sistemini etkileyen eozinofilinin eşlik ettiği vaskülit karakterizedir. Vasküler lezyonlar, poliarteritis nodoza veya mikroskopik polianjitiz şeklindedir. Ancak bu CSS'de granülomlar ve eozinofiller vaskülitik süreçte eşlik eder. Hastaların yarısından azında MPO-ANCA (p-Anca) pozitifliği saptanır. ANCA'lar vasküler lezyonların gelişiminden sorumludur.

American College of Rheumatology (ACR), 1990 yılında 6 kriter saptamış ve en az 4 kriterin varlığında bu tanının konulacağını belirlemiştir. Tanı kriterlerin saptanması ile klinik olarak verilir. Bu kriterler şu şekildedir (13,14):

1. Astım,
2. Periferik kanda %10'un üzerinde eozinofili,
3. Paranasal sinüzit,
4. Pulmoner infiltrasyonlar (sabit olmayan),
5. Ekstravasküler eozinofillerle karakterize vaskülit tablosu,
6. Mononöritis multipleks veya polinöropati.



Resim 5. Eozinofilik granülopatöz polianjitiste belirgin doku eozinofilisi (HE x40) (Doç. Dr. Yetkin Ağaçkiran'dan alınmıştır).

Astım, %10'dan yüksek eozinofili ve allerji hikayesi üç ana kriterdir.

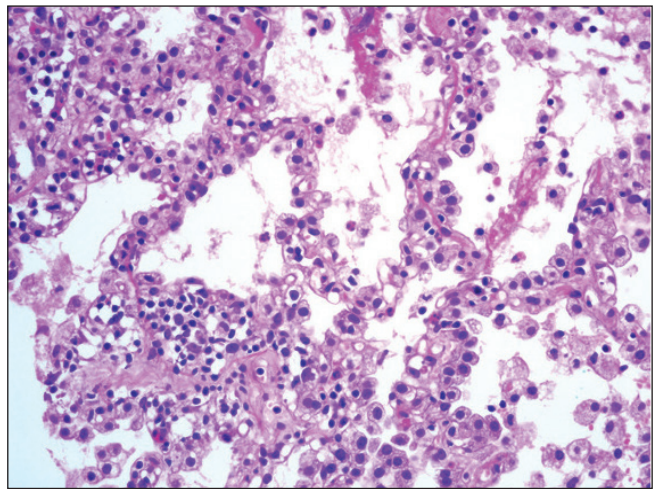
Hastalık 30-50 yaş arası erişkinlerde görülür. Prodromal, vaskülitik ve post-vaskülitik fazlar izlenir. Deri tutulumu varsa, palpabl purpura, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ile kanama görülür. Böbrekte, fokal segmental glomerüloskleroz, kalpde miyokardiyal infiltrasyon şeklinde kardiyomyopati gelişir. Hastaların %60'ında görülen kalp tutulumu sendroma bağlı ölümlerin yarısını oluşturur.

Hastalığın histopatolojisinde, eozinofilik pnömoni, ektravasküler granülom ve vaskülit izlenir. Eozinofiller hava boşlukları ve interstisyumda birikir. Vaskülit, arter, ven ve kapillerleri tutabilir. Granülomlar ise küçük boyutlu olup, palizatlanan histiositlerden oluşabilir. Dev hücreler saptanır (14,15).

Tedavide sistemik kortikosteroidler ve immünsüpresanlar kullanılır (14).

C. Mikroskopik Polianjitiz

Nekrotizan vaskülit olup, kapiller, arteriol ve venülleri tutar. Bu damarlar poliarteritis nodozada tutulan damarlardan daha küçük çaptaki damarlardır (16). Hipersensitivite vaskülit veya lökositoklastik vaskülit olarak da adlandırılmıştır (Resim 6). Olguların yarısında akciğer tutulumu olur. Poliarteritis nodozanın tersine, mikroskopik polianjitisin bütün lezyonları aynı yaştadır. Pulmoner kapillarit ve nekrotizan glomerülopatöziz en sık oluşan tablo olarak bilinir. Ancak, deri, müköz membranlar, beyin, kalp, GİS ve kas dokusu da tutulabilir. Kadın/erkek oranı 1.5/1 olmak üzere ortalama 56 yaş civarında gelişir. Pulmoner-renal sendromun en sık nedenidir. Klinik tablo, glomerülopatöziz, ateş, miyalji, artralji, kilo kaybı, KBB semptomları içerir. Akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyonlar vardır. Arteriol, venül ve kapillerlerde immün depozit eşlik etmeyen nekrotizan vaskülit ve mikroskopik in-



Resim 6. İnterstitial kapillerlerde nötrofil lökosit ağırlıklı infiltrasyon ile karakterli kapillarit tablosu (HE x20).

celemede pulmoner hemoraji + kapillarit vardır. Hastaların %80'inde P-ANCA pozitifliği saptanır.

Patogenezi, bazı olgularda ilaç, mikroorganizma, heterolog protein veya tümör proteinleri gibi antijenlere karşı gelişen antikorların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Böylece immün-kompleks depozisyonu gelişir veya sekonder immün cevap gelişimi tetiklenir. Bu yol ile p-ANCA oluşumu karşımıza çıkar.

Mikroskopik polianjitis, fokal transmural nekrotizan lezyonlar ve mediada segmental fibrinoid nekroz ile karakterizedir. Granülomatöz inflamasyon izlenmez. Lezyonlar büyük damarlarda gelişmemesine karşın PAN lezyonlarına benzer. Bu farktan dolayı makroskopik infarktüsler gelişmez. Lezyonlar bazen sadece tipik olarak post-kapiller venüllerde olmak üzere, damar duvarını infiltre eden ve fragmente olan nötrofil lökositler şeklindedir. Bu süreç pauci-immün zedelenme paterninde olup, immünglobulin ve kompleman içermez. Tablo tıpkı deride izlenen lökositoklastik vaskülit şeklindedir. Temel bulgu kapillarit tablosunun eşlik ettiği alveoler hemorajidir. Hemoraji alanlarında hemosiderin pigmenti içeren alveoler makrofaj toplulukları dikkat çeker. Kapillarit tablosunda gözlenen nötrofilik infiltrasyon bazen alveoler boşluklara uzanabilir. Ayırıcı tanıda granülomatöz polianjitisin hemoraji ve kapillarit tablosu ile giden formu akılda tutulmalıdır (17). Tedavide immünsüpresif ajanlar kullanılır.

POLIARTERİTİS NODOZA (PAN)

Klasik PAN orta ve küçük damarları tutan bir vaskülitir. Akciğerleri nadiren tutar. Akciğer PAN'ı olarak bildirilen olguların CSS'nin akciğer tutulumu olma olasılığı söz konusudur. PAN'da doku eozinofili ve ekstrasvasküler granülomlar görülmez. Akciğer tutulumunda bronşiyal arterler etkilenir. Mikroskopik polianjitisten farkı damar çapının daha büyük olmasıdır (1,16).

BEHÇET SENDROMU

Behçet sendromu, deriyi, üveit tablosuyla gözü, aftöz ülserler şeklinde ağız ve genital bölgeyi tutan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Pulmoner tutulumda öksürük, göğüs ağrısı, dispne ve hemoptizi izlenir. Genç ya da orta yaşlı kişilerde saptanır. Arter veya ven pulmoner damarları tutar ve nekrotizan vaskülit oluşturur. Damar duvarlarında lenfositik infiltrasyon dikkati çeker. Elastik pulmoner arterlerde anevrizma, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner enfarktüs pulmoner arter anevrizması, bronş erozyonu, arteriobronşiyal fistül gelişebilir. Pulmoner hemoraji ve akut interstisyel pnömoni ağır komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir (1,2).

NEKROTİZAN SARKOİD GRANÜLOMATOZİS (NSG)

Nadir bir pulmoner granülomatöz anjitis olarak 1973 yılında Liebow tarafından tanımlanmıştır. Primer olarak akciğeri tutan, ender görülen ve etyolojisi net olmayan bir granülomatöz hastalık formudur. Sarkoidozis varyantı olup

olmaması tartışmalıdır. Deri, lenf nodları, kemik, karaciğer, trakea ve kemik iliği de tutulabilir. Ortalama yaş 50 olup, K/E:2/1 dir (18-20). Akciğer grafilerinde bilateral multifokal nodüller gözlenir. Sarkoid-benzeri granülomlardan oluşan granülomatöz pnömoni + değişen oranlarda nekroz + granülomatöz vaskülit mevcuttur. Granülomatöz vaskülit, NSG'de yaygın bir görünüm olup sarkoidozisde görülen vaskülitten farklılık göstermez. Granülomlardan oluşan doku kitleleri arterlere bası yaparak infarktüs-benzeri nekroz oluşturur. Nekroz nedeniyle enfeksiyon olasılığı dikkatle dışlanmalıdır (4,21,22).

DEV HÜCRELİ (TEMPORAL) ARTERİT

İleri yaş erişkinlerde görülen, öncelikle temporal arteri tutan bir hastalıktır. Üst ve alt solunum yolu tutulumu oldukça nadirdir (1,2). Akciğerde nodüller, interstisyel opasiteler ve plevral efüzyon izlenir. Pulmoner turunkus, ana pulmoner arterler ve büyük-orta çaplı intrapulmoner elastik arterler tutulabilir. Media ve adventisiyada dev hücrelerin eşlik ettiği kronik inflamasyon vardır. Fokal fibrinoid nekroz olabilir. Parankim inflamasyonu yoktur.

KAYNAKLAR

1. Trawis WD, Colby TV, Koss MN, et al. Atlas of nontumor pathology. Nonneoplastic Disease of the Lower Resp Tract 2002:233-64.
2. Suster S, Moran CS. Akciğer biyopsilerinin yorumu: Akciğerin vaskülitleri ve hemorajik bozuklukları. Dizbay Sak S (ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 65-85.
3. Burke A, Aubry MC, Maleszewski JJ, Alexiev BA, Tavora FR. Practical Thoracic Pathology. Wolters Kluwer, 2017.
4. Aubry MC. Necrotizing granulomatous inflammation: what does it mean if your special stains are negative? Modern Pathology 2012;25:531-8.
5. El-Zammar OA, Katzenstein AL. A pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. Histopathology 2007;50:289-310.
6. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. J Am Soc Nephrol 2013;22:587-8.
7. Gomez-Gomez A, Martinez-Martinez MU, Cuevas-Orta E, et al. Pulmonary manifestations of granulomatosis with polyangiitis. Rheumatol Clin 2014;10:288-93.
8. Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, et al. Pulmonary capillaritis in Wegener's granulomatosis detected via transbronchial lung biopsy. Intern Med 2012;51:905-9.
9. Fishbein GA, Fishbein MC. Lung vasculitis and alveolar hemorrhage pathology. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:254-63.
10. Myers JL, Tazelaar HD. Challenges in pulmonary fibrosis: 6-Problematic granulomatous lung disease. Thorax 2008;63:78-84.
11. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). J Autoimmun 2014;48-49:99-103.
12. Mahr A, Moosig F, Neumann T, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etio-pathogenesis, assessment and management. Curr Opin Rheumatol 2014;26:16-23.

13. Choi YH, Im JG, Han BK, et al. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome radiologic and clinical findings. *Chest* 2000;117:117-24.
14. Lembicz M, Batura-Gabryel H, Nowicka A. Granulomatosis with polyangiitis –clinical picture and review of current treatment options. *Pneumonol Alergol Pol* 2014;82:61-73.
15. Jagadeesh LY, Sangle SR, Verma H, D’Cruz D. Alveolar haemorrhage in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss). *Clin Rheumatol* 2014;33:1177-9.
16. Agard C, Mouthon I, Mahr A, et al. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? *Arthritis Rheum* 2003;49:709-15.
17. Collins CE, Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in microscopic polyangiitis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:447-51.
18. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:36-52.
19. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol* 2007;24:150-61.
20. Popper HH, Klemen H, Colby TV, et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis—is it different from nodular sarcoidosis? *Pneumologie* 2003;57:268-71.
21. Rosen Y. Decades of necrotizing sarcoid granulomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:252-62.
22. Karpathiou G, Batistatou A, Boglou P, Stefanou D, Froudarakis ME. Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease. *Clin Respir J* 2017.