

# KÜÇÜK HAVA YOLLARI HASTALIKLARI: BRONŞİYOLİTLER

## SMALL AIRWAYS DISEASES: BRONCHIOLITIS

### Sevgen Önder

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

e-mail: sonder@hacettepe.edu.tr

DOI: 10.5578/tcb.2017.029

### Özet

Küçük hava yolları çapları 2-3 mm'nin altında olan ve küçük bronşlarla bronşiyollerini kapsayan hava yollarıdır. Çok çeşitli durumlarda bu anatomik yapıların hasarı söz konusu olup, genel olarak bronşiyolit olarak adlandırılan enflamasyon ve genellikle fibrozisle karakterize doku yanıtı görülür. Hasara yol açan etmenler çeşitli olmakla birlikte fibroenflamatuvar doku yanıtı nispeten benzer özelliktedir ve çoğunlukla non-spesifiktir. Bununla birlikte bazı histopatolojik değişiklikler belirli bir hastalığı ya da bir hastalığın değişik evresini temsil edebilmektedir. Bu yazıda çeşitli bronşiyolit türlerinde görülen temel histopatolojik değişiklikler ve bu değişikliklerin ayırıcı tanısına giren bazı klinik durumlar tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Küçük hava yolları, küçük hava yolu hastalıkları, bronşiyolit

### Abstract

Small airways are composed of small bronchi and bronchioli which are under 2-3 mm of diameter. There exist numerous factors which cause injury to these anatomic structures, which is called as bronchiolitis in general term, and characterized by inflammation and usually fibrosis. Although causative factors are various, fibroinflammatory tissue response is rather similar and most often non-specific. However, certain histopathologic features may represent certain disorders or a different stage of a particular disease. In this review, basic histopathologic features of various types of bronchiolitis and some of the related clinical disorders have been discussed.

**Keywords:** Small airways, small airways diseases, bronchiolitis

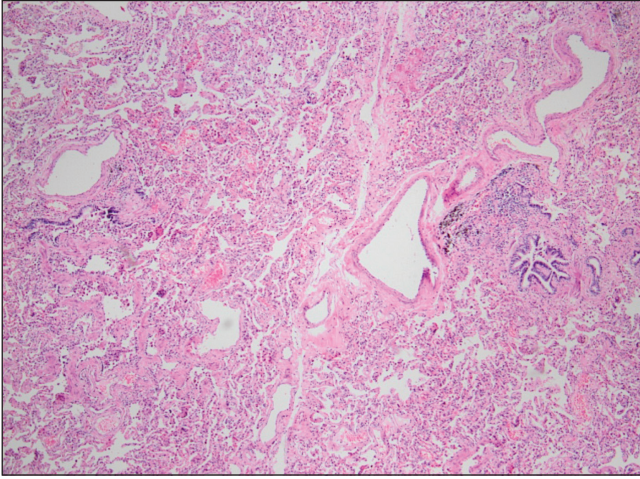
Küçük hava yolları hastalığı ya da bronşiyolitler, bronşiyollerde meydana gelen enflamatuvar süreçlere verilen genel bir addir. Bu süreç esas olarak bronşiyollerde zedelenme ve buna karşı verilen enflamatuvar yanıt ve genellikle fibrozisle sonuçlanan iyileşme süreciyle karakterizedir. Bronşiyolit çocuklarda nispeten sık olup, genellikle virüslerin neden olduğu akut enfeksiyöz respiratuvar bir hastalıkken, erişkinlerde çok çeşitli etkenlerin meydana getirdiği, klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikler bakımından oldukça heterojen hastalıkları kapsar. Küçük hava yolları hastalıkları bronşiyollerin primer olarak etkilendiği çeşitli durumlar olabileceği gibi akciğerin diğer hastalıklarında bronşiyollerin sekonder olarak tutulması sonucu meydana gelebilir.

### Küçük Hava Yollarının Anatomisi ve Histolojisi

"Küçük hava yolları" çapları 2-3 mm'nin altında olan ve küçük bronşlarla bronşiyollerini kapsayan hava yollarıdır. "Küçük hava yolu" tanımlamasında fizyolojik olarak daha ziyade hava yolunun çapı kriter olarak alınırken, histopatolojik ola-

rak membranöz bronşiyoller ve respiratuvar bronşiyoller kastedilir (1,2). Membranöz bronşiyoller en dar çaplı bronşlardan başlayan ve distalde respiratuvar bronşiyollerini meydana getiren ve çapları genellikle 1 mm'nin altında olan hava yolu kısmıdır; en distal kısmı terminal bronşiyol olarak adlandırılır. Buradaki çap hava yolunun luminal çapıdır (mukozadan mukozaya olan mesafe). Terminal bronşiyoller sekonder pulmoner lobülün merkezinde lokalize olup, daha proksimaldeki hava yolları gibi iletici hava yolu görevi görür ve bir pulmoner arter dalıyla birlikte (3) (Resim 1). Respiratuvar bronşiyoller ise alveoler boşlukların hemen proksimalindeki hava yolları olup, alveoler duktuslara açılırlar ve duvarlarından alveoler keseler tomurcuklanır; bu özellikleriyle hem hava iletiminde hem de gaz değişiminde rol oynarlar.

Membranöz bronşiyoller distale doğru küboidleşen silyalı kolumnar epitel, sürfaktan sentezleyen silyasız epitel (Clara hücreleri), nadiren müsin üreten goblet hücreleri, bazal hücreler ve nadir nöroendokrin hücreler (Kulchitsky hücre-



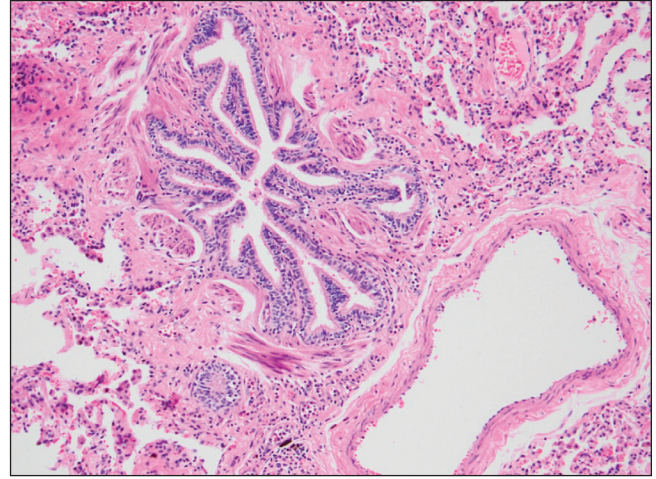
**Resim 1.** Interlobüler septa tarafından bölünen (resmin ortasında, yukarıdan aşağıya) ve birer pulmoner arter kesiti ve terminal bronşiyolü içerdiği görülmektedir.

leri) içerir. Bu hücreler bazal membranın üstünde dizili olup, bazal membran altında sırasıyla ince bir lamina propria ve elastik membran, düz kas tabakası ve bronşiyolün çevre alveolar interstisyuma tutunduğu adventisya yer alır (4). Duvarlarında kıkırdak ve serömüsinöz glandlar yoktur. Ancak bir pulmoner arter dalı eşlik eder (Resim 2). Bronşiyollerle çevresindeki alveoller arasında direkt iletişimi sağlayan ve Lambert kanalları adı verilen yapılar vardır. Bronşiyolitlerin iyileşme sürecinde bu kanalların iletişimde olduğu alveolar epitelde bronşiyoler tip epitelyum gelişir; bu sürece Lambertozis, peribronşiyoler metaplazi ya da alveolar bronşiyolizasyon adı verilir (Resim 3).

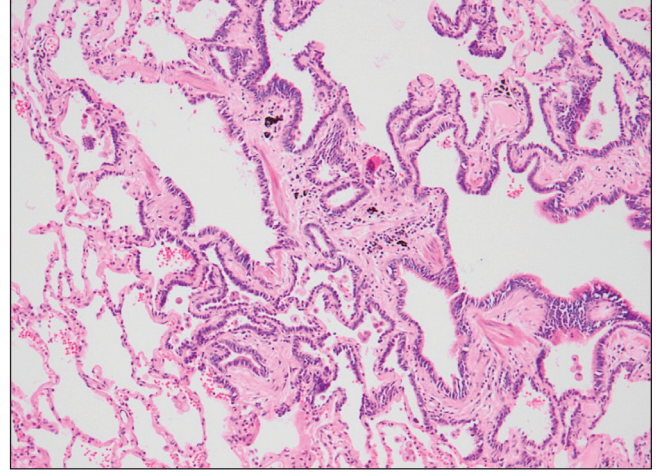
### Küçük Hava Yolları Hastalıklarının Klinik ve Radyolojik Özellikleri

Küçük hava yolları havanın akışında ve dağıtımında kritik rol oynarlar ancak yapıları bronşlardan farklı olarak rijid olmadığından, özellikle hastalık süreçlerinde ekzalasyon sırasında kollabe olmaya eğilimlidirler. Bunun yanı sıra, zedelenme ve tamir sürecinde meydana gelen fibroenflamatuvar yanıt hava yollarının duvarında kalınlaşmaya ve lümenlerinde obstrüktif/obliteratif değişikliklere yol açar. Sonuçta hava akışını kısıtlanır ve o bölgede ventilasyonda azalma meydana gelmektedir. Sekonder lobülün fonksiyonel birimi olan bronkovasküler demet (bronşiyol ve eşlik eden pulmoner arter) ventilasyon/perfüzyon dengesini korur. Akciğerin bir bölgesi iyi ventile olamadığında bu bölgedeki kanlanma da azalacağından, özellikle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kesitlerine mozaik perfüzyon olarak adlandırılan görünüm ortaya çıkar. Bronşiyolitler radyolojik olarak ayrıca nodüller, dallanan çizgiler, buzlu cam atenuasyonu ve konsolidasyon gibi değişiklikler sergiler.

Solunum fonksiyon testleri (SFT) normal özellikler, obstrüktif patern, restriktif patern ya da mikst patern sergileyebilir. Küçük hava yolları hastalığı olgularının çoğunda özellikle erken dönemlerde akciğer fonksiyonlarında belirgin



**Resim 2.** Silyalı respiratuvar epitel ile döşeli ve duvarındaki düz kas demetleri seçilebilen bir bronşiyol. Duvarında kıkırdak ve sübmüköz bezlerin bulunmadığına dikkat ediniz. Ayrıca eşlik eden pulmoner arter mevcut.



**Resim 3.** Bu respiratuvar bronşiyolün heme yakın çevresindeki alveolar epitelde peribronşiyoler metaplazi ya da Lambertozis olarak bilinen respiratuvar epitel metaplazisi görülüyor.

kayıp olmaz ve bu nedenle normal SFT görülür. Buna karşın süreç difüz ve şiddetli hava yolu darlığına ilerler ya da hava yolu bütünlüğünü bozar duruma gelirse SFT'de belirgin bozulma görülür. SFT'deki bozulmanın paterni, süresi ve şiddeti, altta yatan fibroenflamatuvar sürecin (bronşiyolit) özelliğine (örn. etkenin tipine, primer ya da sekonder oluşuna, alveolar zedelenmenin eşlik edip etmemesine) göre değişir. Örneğin alveolar (parankimal) yapılar etkilenirse mikst obstrüktif ve restriktif SFT paterni görülmesi mümkündür.

### Küçük Hava Yolları Hastalıklarına Histopatolojik Yaklaşım ve Patolojik Sınıflama

Bronşiyolitlerin sınıflamasında interstisyel akciğer hastalıklarında da olduğu gibi net bir konsensus yoktur. Çeşitli disiplinler kendi pratiklerine en uygun yaklaşımı sağlayan sınıflamalar kullanmaktadır. Klinik sınıflamada esas olarak olguların etiyojisi (enfeksiyon, bağ dokusu hastalığı, mineral toz, toksik ajan/duman, ilaç, vb.) ya da hastalığın süresi

(akut, kronik, kronik üzerine akut) gibi klinik özellikleri ön plana çıkmaktadır. Örneğin klinik olarak akut ya da subakut bir bronşiyolit özellikle enfeksiyöz süreçleri akla getirmektedir; kronik bronşiyolitlerin nedenleri ise oldukça çeşitli olup, tanı için detaylı laboratuvar incelemeler yanı sıra, klinik, radyolojik ve hatta patolojik bulguların korelasyonu gerekebilmektedir. Radyolojik sınıflamada lezyonların görüntülemelerdeki nodüler, difüz, infiltratif, mozaik atenuasyon gibi tutulum özellikleriyle ön planda yer almaktadır.

Küçük hava yollarında meydana gelen fibroenflamatuvar reaksiyona neden olan etmenler her ne kadar çeşitliyse de, sekonder pulmoner lobülde buna karşı verilen doku yanıtı nispeten sınırlı ve birbirine benzer nitelikte olup, çoğunlukla nonspesifiktir. Bu nedenle bronşiyolitlerin patolojik olarak en pratik sınıflaması, küçük hava yollarındaki enflamatuvar reaksiyonun ve genellikle eşlik eden fibrozisin temel mikroskopik özelliklerinin tanımlandığı deskriptif sınıflamadır. Patolojik sınıflamada değerlendirilen temel histomorfolojik öğeler şunlardır: dokunun verdiği temel yanıt paterni [örn. enflamatuvar (selüler), fibrotik], enflamatuvar hücrelerin niteliği (örn. makrofaj, nötrofil, eozinofil, lenfosit, mikst), enflamasyonun niteliği (örn. granülomatöz, eozinofilik, folliküler), bronşiyal tutulumun özelliği (örn. peribronşiyal, intraluminal, obliteratif), spesifik (patognomonik) bulguların varlığı (örn. viral inklüzyon, nöroendokrin hücre proliferasyonu, köpüksü makrofajlar) (Tablo 1). Literatürde bu temel özelliklere dayanan çeşitli sınıflamalar önerilmiştir (5-11).

Doku biyopsilerinde yukarıda belirtilen histopatolojik özelliklerin değerlendirmesinde özel boyalar da yarar sağlamaktadır. Örneğin elastik Van Gieson (EVG) boyası akciğerlerin hematoksilen-eozin (HE) değerlendirmede neredeyse normal görüldüğü, belirgin fibroenflamatuvar yanıtın gözlenmediği örneklerde bronşiyollerin ve eşlik eden pulmoner arter dalların duvar kalınlığı, bütünlüğü ve luminal genişliği gibi özelliklerini daha iyi görünür kılmaktadır. Bunun dışında yine enfeksiyöz etiyolojilere yönelik pas ve gümüş gibi histokimyasal boyalar, özellikle CMV gibi çeşitli virüslere yönelik immünohistokimyasal boyalar, nöroendokrin hücre proliferasyonları için kromogranin, sinaptofizin ve CD56 gibi immünohistokimyasal çalışmalar bazı olguların tanısında yardımcı olan ek yöntemlerdir.

Yukarıdaki mikroskopik özelliklerin çoğu pek çok etkene karşı ortak ve non-spesifik bir doku yanıtı bulgusu olmakla birlikte, bazıları çeşitli antiteler için spesifik ve tanısallıdır. Örneğin bronşiyol duvarında nöroendokrin hücrelerin artmış olması difüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi ve çocukluk çağıının nöroendokrin hücre hiperplazisi için, alveoler boşluklarda ve interstisyumda köpüksü makrofajların varlığı ise difüz panbronşiyolit gibi durumlar için tanısallı kabul edilmektedir. Bunun dışındaki pek çok durumda hastalığın adının konmasında sıklıkla histopatolojik özelliklerle klinik ve radyolojik bulguların korele edileceği bir multidisipliner konsensus gerekli olmaktadır. Bu nedenle patoloğun biyopsi materyalini yorumlarken olgunun

**Tablo 1.** Bronşiyolitlerde görülen histopatolojik değişikliklerin özellikleri

#### **Baskın olan doku yanıt paterni**

Enflamatuvar (selüler)

Fibrotik

Enflamatuvar hücrelerin niteliği

#### **Enflamatuvar hücrelerin niteliği**

Makrofajlar

Lenfositler

Nötrofiller

Eozinofiller

#### **Enflamasyonun tipi**

Akut

Kronik

Mikst (akut ve kronik)

Özel

Granülomatöz

Eozinofilik

Folliküler

#### **Fibrozisin niteliği**

Peribronşiyoler

Intraluminal

Konstriktif/obliteratif

#### **Spesifik (patognomonik) özellikler**

Viral inklüzyon

Nöroendokrin hücre hiperplazisi

Köpüksü makrofajlar

Diğer

olası ayırıcı tanıları mümkün olduğunca daraltabilmesi için olgunun klinik ve radyolojik özelliklerini bilmesi önemlidir. Histopatolojik bulguları çeşitli klinik durumlarla bir arada kategorize etmeye yönelik de çeşitli sınıflamalar önerilmiştir. Tablo 2’de klinik ve histopatolojik özelliklerine göre bir sınıflama yer almaktadır.

Bronşiyolitlerin Tablo 2’de de belirtilen çeşitli histolojik özelliklerine göre sınıflaması, genellikle olguların radyolojik özellikleri ve hastalığının doğal seyri ve tedaviye yanıtları gibi klinik özellikleriyle daha iyi korelasyon göstermektedir. Bu nedenle aşağıda belli başlı histolojik paternler ve bu paternlerle ilişkili çeşitli klinik durumlar daha ayrıntılı tartışılmıştır.

#### **Selüler Bronşiyolit**

Enflamatuvar bronşiyolit olarak da bilinir. “Selüler” terimi tutulum paterninin esas olarak enflamatuvar hücresel infiltrasyonla karakterize olduğunu ifade eder. Selüler bronşiyolit akut, kronik ya da mikst (akut ve kronik) olarak daha ileri kategorize edilebilir. Bunlar arasında gerek enflamatuvar

**Tablo 2.** Küçük hava yolları hastalığının histopatolojik ve klinik özelliklerine göre sınıflaması\***Primer olarak bronşiyollerin etkilendiği durumlar**

Bir hastalığa spesifik olmayan özellikler

Selüler (enflamatuvar) bronşiyolit

Akut bronşiyolit

Kronik bronşiyolit

Foliküler bronşiyolit

Respiratuvar bronşiyolit

Fibrotik bronşiyolit

Konstrüktif/obliteratif bronşiyolit

Mineral toza bağlı hava yolu hastalığı

Bir hastalığa spesifik özellikler

Difüz panbronşiyolit

DİPNEHH

ÇÇNHH

**İnterstisyel akciğer hastalıklarıyla birlikte olan bronşiyolitler**

RB-İAH/DİP

Organize pnömoniler

Hipersensitivite pnömonisi

Langerhans hücreli histiositosis

Sarkoidoz

Polianjitisli granülomatosis

**Büyük (proksimal) hava yolu hastalıklarıyla birlikte olan bronşiyolitler**

Kronik bronşit

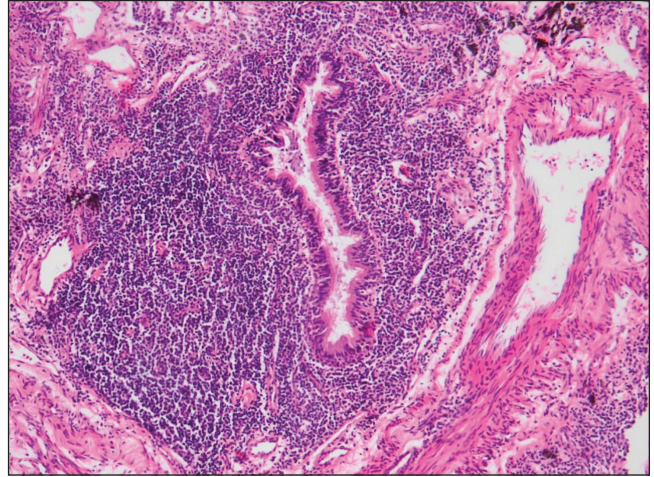
Bronşiektazi

Astm

(\*8-11 no'lu referanslardan adapte edilmiştir.) DİPNEHH: Difüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi, ÇÇNHH: Çocukluk çağıının nöroendokrin hücre hiperplazisi, RB-İAH: Respiratuvar bronşiyolit-İnterstisyel akciğer hastalığı, DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni.

hücrelerin niteliğinde, gerekse hastalığın klinik özelliklerinde farklılıklar vardır. Her durumda non-spesifik olup, çok çeşitli hastalık durumlarında görülebilirler.

Akut bronşiyolit esas olarak infant ve küçük çocukların bir hastalığı olup, nedeni genellikle virüslerdir. Başta respiratuvar sinsityal virüs (RSV) olmak üzere çocukluk çağında sık görülen kızamık, influenza, adenovirüs, parainfluenza gibi virüsler yanı sıra boğmaca, mikoplazma ve bazı fungal enfeksiyonlarda da görülebilir (12-14). Akut bronşiyolit histolojik olarak küçük hava yollarının esas olarak nötrofillerle infiltrasyonu, bronşiyoler mukozada dökülme ve lümende eksuda ile karakterizedir. Erişkinlerde de akut bronşiyolit görülebilir; bunların etiolojisinde yine bakteriyel ve viral enfeksiyonlar yanı sıra çeşitli inhalasyonel ajanlara maruziyetler yer alır. Akut bronşiyolitler nadiren kronikleşebilirler ve bronşiyollerin fibröz obliterasyonu ile karakterize konstrüktif bronşiyolit adı verilen tabloyu meydana getirirler.

**Resim 4.** Bronşiyol etrafından nispeten yoğun miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik bronşiyolit. Bu infiltrasyonun şiddeti değişken olabilir; fibrozis eşlik edebilir.

Kronik bronşiyolit bronşiyollerin ve peribronşiyoler parankimin esas olarak kronik enflamatuvar hücrelerle karakterize enflamasyonuna denir (Resim 4). Kronik enflamatuvar infiltratta germinal merkezler bulunabilir. Eğer germinal merkezler belirgin ise foliküler bronşiyolit adı verilir. Kronik bronşiyolitlerin etiolojisinde de enfeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar, graft-versus-host hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla ilişkili küçük hava yolları hastalığı, hipersensitivite pnömonisi, aspirasyon pnömonisi, difüz panbronşiyolit, bronşiektazi (distali), lenfoproliferatif hastalıklar, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi durumlar yer alır; idiyopatik olgular da söz konusudur (7).

Foliküler bronşiyolit bronş ilişkili lenfoid dokunun (BALT) hiperplazisidir. Akciğerleri tutan çeşitli immün ilişkili hastalıklar (örn. özellikle romatoid artrit ve Sjögren hastalığı gibi kollajen vasküler hastalıklar, hipersensitivite reaksiyonları, çeşitli immünyetmezlik durumları) nedeniyle BALT'ın uyarılması sonucu meydana gelen bir kronik bronşiyolittir. Histopatolojik olarak çevre akciğer parankiminde de uzanan peribronşiyoler lenfoid hiperplazi ve lezyona adına veren reaktif germinal merkezlerle karakterizedir.

Difüz panbronşiyolit esas olarak Japon ve diğer Asya ırkındaki erişkinlerde görülen idiyopatik, progresif ve obstrüktif bir küçük hava yolları hastalığıdır (15-17). Hava yolu tutulumu her iki akciğerde difüz olarak görülür. Histopatolojik olarak bronşiyollerin duvarı lenfositler ve plazma hücreleriyle tam kat (pan) tutulur. Tutulum esas olarak respiratuvar bronşiyollerde olup, peribronşiyoler parankime de uzanır. Hava yollarının lümeni köpüksü makrofajlarla doludur, ancak alveoler boşluklar nispeten korunmuştur. Hastalarda tipik olarak enfeksiyonlar eşlik eder.

Bunların dışında selüler bronşiyolitteki enflamatuvar hücre infiltrasyonu eozinofillerden zengin ise eozinofilik bronşiyolit düşünülmelidir. Eozinofilik bronşiyolit astım, allerjik bronkopulmoner aspergillozis, ilaç reaksiyonları ve parazitik/fungal enfeksiyonlar gibi nedenlere bağlı meydana gelebilir.

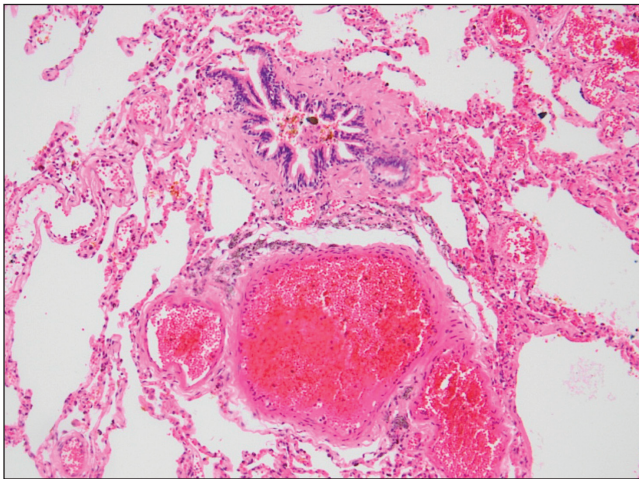
Bronş duvarındaki enflamasyon granülomlarla karakterize ise granümatöz bronşiyolit söz konusudur ve ayırıcı tanıda mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz, aspirasyon pnömonisi, Crohn hastalığı ve polianjiitli granümatozis (eski adıyla Wegener granümatozisi) gibi durumlar yer alır.

### Konstrüktif Bronşiyolit

Konstrüktif bronşiyolit, sikatrisyel bronşiyolit, bronşiyolit is obliterans ya da obliteratif bronşiyolit olarak da bilinir. Adlarından da anlaşılabilir gibi bronşiyollerin duvarındaki fibröz proliferasyon sonucu hava yollarının lümeninin obstrüksiyonu söz konusudur. Etiyolojisinde çok çeşitli faktörler yer alır. Kronik transplant rejeksiyonunda özellikle sık görülür. İdiyopatik de olabilir. Histolojik olarak bronşiyal submukozal fibröz dokuda konsantrik proliferasyon ve buna bağlı lümeninde daralma izlenir (Resim 5). Sürecin yoğunluğu değişken olup, bazı olgularda çok hafif, bazı olgularda ise tamamen lümenal obliterasyon gelişebilir, fibröz skar şeklinde izlenebilir. Bronşiyoller ve peribronşiyoller kronik enflamasyon eşlik edebilir.

### İnterstisyel Akciğer Hastalığıyla Birlikte Olan Bronşiyolitler

Sigara ilişkili küçük hava yolu hastalıkları: respiratuvar bronşiyolit (RB), respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH) ve deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP): Bu lezyonlar hava yollarının/boşluklarının içinde altın kahverengi pigment yüklü makrofajların birikimiyle karakterizedir. Süreç respiratuvar bronşiyollerle sınırlı ise respiratuvar bronşiyolit olarak adlandırılır ve asemptomatiktir. Ancak hastalık bazen parankimede uzanarak daha yaygın hal alabilir ve şiddetlenebilir; bu durumda klinik semptomlar yanı sıra fizyolojik ve radyolojik bulgular da verir. Bu duruma da RB-İAH denir. Bu sürecin bir parçası olup olmadığı tartışmalı olmakla birlikte DİP'te de pigment yüklü makrofajlar belirgin olarak



**Resim 5.** Bu resimdeki bronşiyolün duvarı nispeten kalınlaşmış ve çapı, eşlik eden pulmoner arter daliyla karşılaştırıldığında bir miktar azalmış. Konstrüktif bronşiyolitte yoğunluğu değişken peribronşiyoller fibrozis söz konusudur.

artarak ve esas olarak alveoler boşlukları yoğun bir şekilde doldurur. DİP aslında bir yanlış adlandırma çünkü deskuame olan bir epitel söz konusu değildir; ilk tanımlandığı lezyonların histolojik gözlemlerinde alveollerdeki makrofajların alveoler boşluklara dökülmüş alveol epitelini olduğu sanılmıştır.

Hipersensitivite pnömonisi (HP) çeşitli antijenlerin inhalasyonuna karşı verilen immünolojik yanıt sonucu meydana gelen bir interstisyel akciğer hastalığıdır. Akut, subakut ve kronik fazları vardır. Erken dönemlerinde karakteristik olarak peribronşiyal enflamasyon şeklinde görülür. Buna germinal merkezleri belirgin lenfoid folliküller eşlik eder. Enflamatuvar hücreler esas olarak lenfositlerdir. Sıklıkla küçük, non-nekrotizan, gevşek granülomlar bulunur. Bronşiyolit is obliterans odakları vardır; bronşiyoller obstrüksiyon sonucu lümeninde köpüksü makrofajlar birikir. İlerlemiş olgularda peribronşiyal interstisyumda fibrozis artar. Olağan (usual) interstisyel pnömoniye (UIP) benzer. HP'de gerek erken, gerek geç dönemde bronşiyolit hep vardır; bronşiyolit bal peteği evresinde de eşlik eder.

### Pulmoner Langerhans hücreli histiositoz (pLHH):

CD1a pozitif Langerhans hücrelerinin peribronşiyoller birikimiyle karakterize bir lezyondur. Bu sürece eozinofiller, makrofajlar ve lenfositler de eşlik eder. Erken dönemlerde lezyon söz konusu hücrelerden meydana gelen selüler nodüllerle karakterizeyken, zamanla fibrotikleşir ve nihayetinde stellat şekilli (medusa saçı görünümünde) fibrotik skarlar ileler ve sardığı bronşiyölü tamamen oblitere eder. Skarlarda akciğer görüntülemelerine de yansıyan kistik kaviteasyon görülebilir.

### Çeşitli Akciğer Hastalıklarında Görülen Bronşiyolitler

#### Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH):

KOAH'ta da hemen her zaman RB mevcuttur. KOAH'ta da obstrüksiyonun ana odağı hasarlı bronşiyollerdir. Sigara muhtemelen bronş epitelini hasarı, azalmış mukus kleransı, enflamasyon ve iyileşme süreci yaparak, nihayetinde bronşiyollerini kalınlaştırmakta ve lümeni daraltarak obstrüksiyona yol açmaktadır.

**Astım:** Astımda da küçük hava yolları enflamasyonu (bronşiyolit) olur. Hatta akut atak sırasında hava yolu obstrüksiyonun esas odağı bu lokalizasyondur. Astımlı hastalar genellikle biyopsiyle değerlendirilmemekle birlikte, biyopside bronşiyollerin duvarında enflamasyon (eozinofilik ve lenfositik), goblet hücre hiperplazisi, epitel nekrozu ve dökülmesi, mukus tıkaçı, bazal membran kalınlaşması (kollajen ve ekstraselüler matriks artışı nedeniyle), düz kas hiperplazisi söz konusudur. Bu değişiklikler büyük hava yollarında da görülür. Ancak olguların %20'sinde bronşiyoller enflamatuvar infiltrasyon eozinofilden ziyade esas olarak nötrofiliktir. Mukus tıkaçları da görülmez. Konstrüktif bronşiyolit meydana gelebilir.

**Pnömokonyozlar:** Mesleki ya da çevresel olarak mineral tozlarla toksik gazlara/dumanlara maruziyetler sonucu meydana

dana gelen interstisyel akciğer hastalığı olan pnömokonyozlar arasında en sık kömür tozu, asbest ve silika maruziyetleri sayılabilir. Bu ajanlar da akciğer parankiminde hasar ve fibrozis ile iyileşme sürecine neden olduğundan özellikle kronik dönemlerde akciğerlerdeki hakim tablo fibrozis ve fibrozise bağlı hava yolu ve vasküler değişikliklerdir. Fibroenflamatuvar reaksiyon hava yollarında, sürecin şiddetine bağlı olarak değişen miktarlarda oklüzyona (konstrüktif bronşiyolit) yol açabilir. Ancak akut dönemde ve/veya şiddetli maruziyet olduğunda daha çok parankimal ödem, bazen difüz alveolar hasar, bronşiyoler mukozada akut hasar, respiratuvar epitelde dökülme ve nötrofilik enflamasyonla karakterize olabilir, süreçte organize pnömonei paterni gözlemlenebilir.

### Nöroendokrin Hücre Proliferasyonu ile Seyreden Bronşiyolitler

Bu grupta bronşiyolitte birlikte karakteristik olarak nöroendokrin hücre hiperplazisinin bulunduğu, bu özelliğiyle de bronşiyolitin spesifik bir antite ilişkilendirilebildiği durumlar yer almaktadır.

**Difüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi (DİPNEHH):** DİPNEHH'nin histolojik spektrumu nöroendokrin hücrelerin bazal membranların üzerinde sınırlı lineer hiperplazisinden, bazal membranları aşan proliferasyonları arasında değişir. Ancak tanımı gereği bazal membranı aşan proliferasyonların çapı 0.5 cm'yi geçmez. Nöroendokrin hücre hiperplazisi özellikle kronik hipoksiye yol açan çeşitli durumlara sekonder olarak görülebilmekle birlikte, DİPNEHH primer bir bronkiyolosentrik proliferasyon olarak kabul edilir. Bazen konstrüktif (obliteratif) bronşiyolit ile birlikte olabilir (18-19).

**Çocukluk çağıının nöroendokrin hücre hiperplazisi:** Daha önceleri çocukluk çağıının persistan takipnesi olarak bilinen bu antite, özellikle ilk bir yaşındaki infantlarda takipne, hipoksemi ve radyolojik olarak da hiperenflasyon ve buzlu cam opasiteleriyle karakterize nadir bir interstisyel akciğer hastalığıdır (20). Olguların klinik bulgularının aksine, histopatolojik bulgular minimaldir. Distal hava yollarının yüzey epiteli içindeki nöroendokrin hücrelerde nöroendokrin cisimlerde denem artım yanı sıra hafif derecede bir enflamasyon ve alveolar makrofajlarda hafif artımla karakterize kronik bronşiyolit görülür. Bu tanının patolojik konfirmasyonunda, proliferen olan nöroendokrin hücrelerin özellikler bombesin ve serotoninle immünekspresyon göstermesi önemlidir.

### Sonuç

Küçük hava yolu hastalıkları ya da bronşiyolitler akciğerde doku hasarına yol açan çok çeşitli durumlarda meydana gelebilen, sıklıkla fibrozisin de eşlik ettiği enflamatuvar doku yanıtıdır. Bu yanıt nöroendokrin hücre hiperplazisiyle seyreden hastalıklar ya da difüz panbronşiyolit gibi birkaç antite dışında çoğunlukla spesifik özellik sergilememektedir. Bir kısmında enflamatuvar hücresel komponent, bir kısmında ise fibrozis bileşeni belirgin olabilmektedir; fibrozis bazen karakteristik luminal değişikliklere yol açabilmektedir. Bronşiyolitler primer olabileceği gibi, KOAH'a ikincil de olabilmektedir.

Örtüşen histopatolojik özellikler nedeniyle nihayi patolojik tanı için klinik ve radyolojik görüntülerle korelasyon oldukça önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Muller NL, Miller RR. Diseases of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology* 1995;196:3-12.
2. Yousem SA. Small airways disease. *Pathology Annual* 1991;26:109-43.
3. Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image--the 2004 Fleischner lecture. *Radiology* 2006;239:322-38.
4. Colby TV. Bronchiolitis. Pathologic considerations. *American Journal of Clinical Pathology* 1998;109:101-9.
5. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clinics in Chest Medicine* 1993;14:611-22.
6. Katzenstein AL. Miscellaneous II-nonspecific inflammatory and destructive diseases. In Katzenstein and Askin's *Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. 4<sup>th</sup> ed.
7. Cagle PT, Allen TC, Beasley MB, eds. *Diagnostic Pulmonary Pathology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Informa, 2008.
8. Poletti V, Costabel U. Bronchiolar disorders: classification and diagnostic approach. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2003;24:457-464.
9. Rice A, Nicholson AG. The pathologist's approach to small airways disease. *Histopathology* 2009;54:117-33.
10. Ryu JH. Classification and approach to bronchiolar diseases. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006;12:145-51.
11. Allen TC. Pathology of small airways disease. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2010;134:702-18.
12. Panitch HB. Bronchiolitis in infants. *Current Opinion in Pediatrics* 2001;13:256-60.
13. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *The New England Journal of Medicine* 2001;344:1917-28.
14. Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, Myers J. Diseases of the small airways. *The American Review of Respiratory Disease* 1992;146:240-62.
15. Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al. Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 1983;83:63-9.
16. Sugiyama Y. Diffuse panbronchiolitis. *Clinics in Chest Medicine* 1993;14:765-72.
17. Iwata M, Colby TV, Kitaichi M. Diffuse panbronchiolitis: diagnosis and distinction from various pulmonary diseases with centrilobular interstitial foam cell accumulations. *Human Pathology* 1994;25:357-63.
18. Armas OA, White DA, Erlandson RA, Rosai J. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell proliferation presenting as interstitial lung disease. *The American Journal of Surgical Pathology* 1995;19:963-70.
19. Miller RR, Muller NL. Neuroendocrine cell hyperplasia and obliterative bronchiolitis in patients with peripheral carcinoid tumors. *The American Journal of Surgical Pathology* 1995;19:653-8.
20. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatric Pulmonology* 2005;40:157-65.