



doi • 10.5578/tt.7747

Tuberk Toraks 2015;63(1):48-52

Geliş Tarihi/Received: 13.05.2014 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 24.09.2014

DERLEME
REVIEW

Yeni tanımlanan bir antite: Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu

Neslihan ÖZÇELİK¹
Savaş ÖZSU¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

ÖZET

Yeni tanımlanan bir antite: kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem (CPFE) sendromu; nefes darlığı, üst lob amfizemi, alt lob fibrozisi ve gaz değişim bozukluğuyla karakterize nadir bir hastalıktır. CPFE sendromu genellikle sigara içen erkeklerde görülür ve pulmoner hipertansiyon varlığı mortaliteyle ilişkilidir. Spirometrik volümlerin nispeten korunması ve karbonmonoksit difüzyon testinde azalma diğer önemli bir özelliktir. CPFE sendromu şimdiye kadar literatürde sadece 70 hastada tanımlanmıştır. Bu derlemede CPFE sendromu literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Fibrozis, amfizem, pulmoner hipertansiyon

SUMMARY

A newly-defined entity: combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome

Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) syndrome is a rare disease characterized with shortness of breath, upper lobe emphysema, lower lobe fibrosis and impairment of gas exchange. This syndrome is a disease usually seen in male smokers. Pulmonary hypertension is associated with mortality. Another important feature, spirometric volumes relatively protected and a reduction in carbon monoxide diffusion test. CPFE syndrome in the literature so far have been identified in only 70 patients. In this review CPFE syndrome is presented with literature.

Key words: Fibrosis, emphysema, pulmonary hypertension

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Neslihan ÖZÇELİK
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs
Hastalıkları Anabilim Dalı, TRABZON - TURKEY
e-mail: ozcelik.nesli@gmail.com

GİRİŞ

Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem sendromu (CPFE) akciğerin üst loblarında amfizem ve alt loblarında fibrozis ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. CPFE şimdiye kadar literatürde sadece 70 hastada tanımlanmıştır. Bu olguların karakteristik özellikleri sigara içen, ileri yaş, erkek cinsiyette hastalarda, korunmuş akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma olmasıdır (1,2). Bu hastalar yalnızca amfizem veya yalnızca fibrozis olan olgulardan farklı bir klinik seyir ve mortalite gösterdiğinden tanı koyulması önemlidir.

CPFE sendromu tanımına ilişkin bir uzlaşma henüz yoktur. Başlangıçta idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalarında fark edilmiş olmakla birlikte her iki hastalığın birlikte bulunduğu durumda, normal spirometri ve akciğer volümleri ile gaz değişiminde ciddi derecede bozulma saptanır.

ETYOLOJİ

Sigara içiciliği, 607 hastanın incelendiği bir meta-analizde %98 olarak bulunmuştur (3). Yine aynı çalışmada hastaların %90 oranında erkek cinsiyette olduğu saptanmış ve sigara içen erkeklerin amfizem gelişimine daha yatkın olmasına bağlanmıştır (3). Telomer uzunluğunun azalmasına bağlı ileri yaşta İPF ve CPFE sıklığında artış izlenmektedir. Alder ve arkadaşları, akciğer hastalıkları olan bir ailede telomeraz gen mutasyonu bulunan 34 yaşında bir erkek hastada CPFE tanımlamışlardır (4). Asbest maruziyeti olan hastalarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT)'de amfizem oranı %10-36 arasında saptanmıştır (5,6). Kömür tozu ve talk maruziyetinde de amfizem sıklığında artış meydana gelebilmektedir (7,8).

PATOGENEZ

CPFE patogenezinde sorumlu tek bir gen gösterilememiş olmakla birlikte, genetik mutasyon araştırmaları devam etmektedir. Hayvan modellerinde sürfaktan protein-D, TNF- α , IL-1 b, IL-13, TGF- β , nötrofil elastazın amfizem ve fibrozisin birlikte gelişiminde rol oynadığı görülmüştür (9-13). Sigara içmeyen, ABCA-3 (ATP-binding cassette sub-family A member 3) gen mutasyonu olan bir hastada CPFE tanımlanmıştır (14). Yapılan çalışmalarda kollajen doku hastalıklarıyla birlikteliği de bildirilmiştir (15,16).

FİZYOLOJİ

Amfizem ve pulmoner fibrozis, karşıt fizyolojik etkilere sahiptir. Amfizemde azalmış elastik recoil, komp-

liyans artışı, maksimal ekspiratuvar akış oranlarında azalma ve akciğer hacimlerinde artış olurken, fibroziste artmış elastik recoil, kompliyansa ve akciğer volümlerinde azalma meydana gelir, maksimal ekspiratuvar akım oranları artmış veya korunmuştur.

CPFE'de yaygın radyolojik tutulum olmasına rağmen solunum fonksiyon testleri normal ve DLCO azalmıştır. Fibrozise bağlı restriksiyon, amfizeme bağlı hiperinflasyon olur ve sonuç olarak FEV₁ korunur. Fibrozise bağlı azalmış yüzey alanı, alveoler membranda kalınlaşma sonucunda gaz değişiminde bozulma olur ve DLCO azalır. Hastalarda görülen en sık semptom istirahat ve efor dispnesidir. Cottin ve arkadaşlarının çalışmasında istirahatte oda havasında ortalama parsiyel oksijen basıncı 63.14 mmHg ölçülmüş, 6 dakika egzersiz testinde %8.9 desatürasyon olmuş, karbondioksit yüksekliği görülmemiştir (2). CPFE tanısı ile takipli 20 hastanın 5 yıllık izleminde %80 hastanın oksijen konsantratörü raporu verildiği tespit edilmiştir (17).

RADYOLOJİ

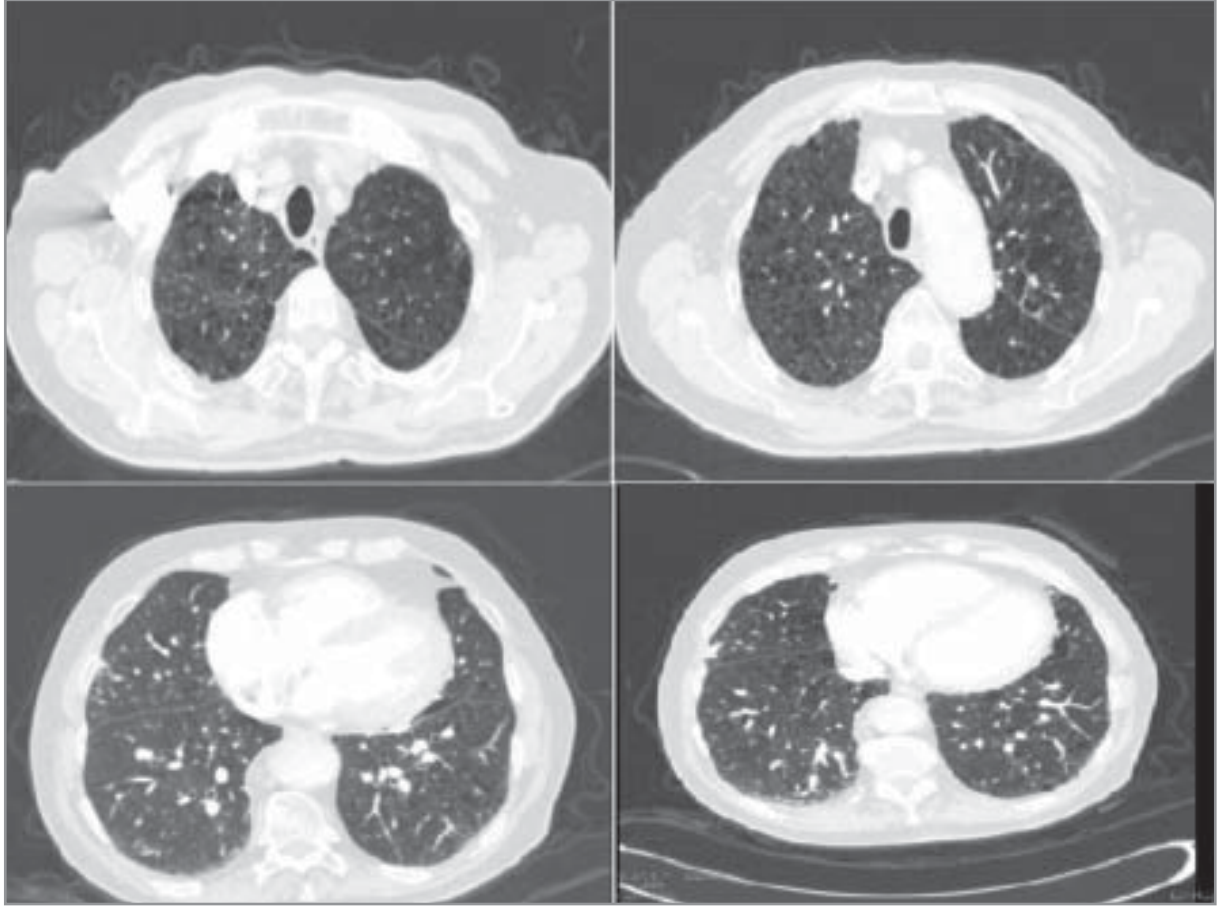
Radyolojik olarak üst loblarda amfizem ve alt loblarda fibrozis spesiktir (1,18) (Resim 1,2). Amfizem bülöz, paraseptal, sentrilobüler olabilir. Balpeteği ve retiküler görünüm sıktır, buzlu cam alanları %66 oranında izlenebilir (2). Buzlu cam alanları başka hastalıklarla ilişkili olabileceğinden ayırıcı tanı için biyopsi gerekebilir. Sigara içiciliği sık olduğundan nodül, kitle görüntüsü de karşımıza çıkabilir.

PATOLOJİ

Patolojik olarak fibrozisin çeşitli formları ile amfizem birlikteliği karşımıza çıkabilir. Olağan interstisyel



Resim 1. Olgunun akciğer grafisi görüntüsü.



Resim 2. Olgunun bilgisayarlı tomografi görüntüsü; üst loblarda amfizem ve alt loblarda fibrozisin baskın olduğu izlenmektedir.

pnömoni, fibrozis, nonspesifik interstisyel pnömoni, respiratuar bronşiolit ve alveoler septal fibrozis, geniş fibrozis ile deskuamatif interstisyel pnömoni, sigara ile ilişkili sınıflandırılmayan fibrozise rastlanabilir (2,19-23).

KLİNİK SEYİR

Hastalık izole İPF ile karşılaştırıldığında daha farklı bir seyir gösterir. Akagi ve arkadaşlarının yaptığı olguyu içeren bir çalışmada izole İPF'ye göre daha yavaş seyirli FEV₁ ve DLCO düşüşü izlenmiştir (18,24). Prognozda FEV₁'deki yıllık düşüş oranının İPF'de kullanılan CPI (birleşik fizyolojik indeks)'den daha üstün olduğu görülmüştür (25). Hastaların ortalama sağkalımı 2.1 ile 8.5 yıldır (3). Yapılan çalışmalarda izole İPF ile karşılaştırıldığında prognozun daha iyi olduğu izlenmiştir (2,24,26-28). Yalnızca amfizemi olan olgular ile karşılaştırıldığında ise daha kötü prognozu sahiptir (29).

Bu hastalarda akciğer kanseri sıklığında artış izlenmiştir (2,30-32).

OLGU

Seksen yaşında erkek hasta iki yıldır devam eden ve özellikle eforla artan nefes darlığı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde 25 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Muayenesinde siyanoz, dinlemekle solunum sesleri azalmış, her iki akciğer bazallerde inspiryum sonu raller ve çomak parmak mevcuttu. Akciğer grafisinde kardiyotorasik oran artmış, mediasten geniş saptandı (Resim 1). Solunum fonksiyon testinde FEV₁/FVC: 59, FEV₁: %95 (2.17 L) ve FVC: %118 (3.66 L) olarak saptandı. Karbonmonoksit difüzyon testinde ağır difüzyon kusuru saptandı (2.4 mL/mmHg/dk, %35). Altı dakika egzersiz testinde 186 metre yürüyebilen hastanın test sonu satürasyonu %70 ölçüldü. Ekokardiyografide; ejeksiyon fraksiyonu %35, sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) 95 mmHg idi. Pulmoner hipertansiyon (PH) etyoloji araştırılması amacıyla toraks bilgisayarlı tomografi anjiyo; pulmoner arterlerde emboli ile uyumlu görünüm saptanmadı. Her iki akciğer üst loblarda yaygın amfizematöz değişiklikler ve her iki akciğer alt loblar-

da fibrozis izlendi (Resim 2). Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB (m PAB) 42 mmHg, sistolik PAB 73 mmHg, vazoreaktivite testi negatifti. Pulmoner kapiller uç basıncı 15 mmHg saptandı. Kollajen doku markırları negatif sonuçlandı. Hastada CPFE sendromu dışında pulmoner hipertansiyonu açıklayacak başka patoloji saptanmadı.

CPFE'DE PULMONER HİPERTANSİYON

CPFE'nin bir komplikasyonu olan pulmoner hipertansiyon (PH) gelişimi yaklaşık %30-50 oranındadır ve 1 yıllık sağkalım %60 bulunmuştur (33). Pulmoner hipertansiyon geliştiğinde prognozu İPF'den daha kötüdür (34,35). Beşinci Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyum Bildirilerinde yayınlanan verilere göre PH açıkça CPFE'nin fonksiyonel profiline katkıda bulunur ve kötü prognozla ilişkilidir (36). Cottin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağ kalp kateterizasyonunda, PH hastaların yarısında hemodinamik olarak şiddetliydi (%68'inde m PAP > 35 mmHg, %48'inde > 40 mmHg) ve kardiyak indeksin (CI) en doğru prognostik belirleyici olduğu saptandı (33,36). Ayrıca CPFE'de PH şiddeti; PH olmadan CPFE (m PAP < 25 mmHg), PH'la birlikte CPFE (m PAP ≥ 25 mmHg) ve şiddetli PH'la birlikte CPFE (m PAP ≥ 35 mmHg ya da düşük CI (< 2.0 L/dak/m²); ile m PAP ≥ 25 mmHg olarak üç madde halinde tanımlanmıştır (36).

TEDAVİ

Hastalığın kesin spesifik bir tedavisi yoktur (2,35). CPFE hastalarında PAH spesifik tedavi ile ara sıra olan hemodinamik verilerde iyileşme ve çok nadir görülen klinik iyileşme bildirilmiştir (33,34). Sigaranın bırakılması, oksijen tedavisi, enfeksiyon kontrolü ve palyatif bakım önerilmektedir. CPFE hastalarında PAH spesifik tedavilerin etkinliğini araştırmak amacıyla çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir Med* 1990;84(5):365-9.
2. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux C, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26(4):586-93.
3. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012;141(1):222-31.
4. Alder JK, Guo N, Kembou F, Parry EM, Anderson CJ, Gorgy AI, et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(8):904-12.
5. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(1):163-9.
6. Copley SJ, Wells AU, Sivakumaran P, Rubens MB, Lee YC, Desai SR, et al. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology* 2003;229(3):731-6.
7. Heppleston AG. The pathological recognition and pathogenesis of emphysema and fibrocystic disease of the lung with special reference to coal workers. *Ann N Y Acad Sci* 1972;200:347-69.
8. Leigh J, Driscoll TR, Cole BD, Beck RW, Hull BP, Yang J. Quantitative relation between emphysema and lung mineral content in coalworkers. *Occup Environ Med* 1994;51(6):400-7.
9. Wert SE, Yoshida M, LeVine AM, Ikegami M, Jones T, Ross GF, et al. Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(11):5972-7.
10. Lappalainen U, Whittsett JA, Wert SE, Tichelaar JW, Bry K. Interleukin-1beta causes pulmonary inflammation, emphysema, and airway remodeling in the adult murine lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32(4):311-8.
11. Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG, et al. Tumor necrosis factor-alpha overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(12):1363-70.
12. Lucattelli M, Bartalesi B, Cavarra E, Fineschi S, Lunghi B, Martorana PA, et al. Is neutrophil elastase the missing link between emphysema and fibrosis? Evidence from two mouse models. *Respir Res* 2005;6:83.
13. Fulkerson PC, Fischetti CA, Hassman LM, Nikolaidis NM, and Rothenberg ME. Persistent effects induced by IL-13 in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35(3):337-46.
14. Epaul R, Delestrain C, Louha M, Simon S, Fanen P, Tazi A. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome associated with ABCA3 mutations. *Eur Respir J* 2014;43(2):638-41.
15. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(5):418-27.
16. Tzouveleakis A, Zacharis G, Oikonomou A, Koulelidis A, Steiropoulos P, Froudarakis M, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* 2012;40(2):505-7.

17. Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung* 2010;188(5):365-73.
18. Lim TK. Respiratory failure from combined emphysema and pulmonary fibrosis. *Singapore Med J* 1993;34(2):169-71.
19. Kawabata Y, Hoshi E, Murai K, Ikeya T, Takahashi N, Saitou Y, et al. Smoking-related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer: a semiquantitative study with correlation to postoperative course. *Histopathology* 2008;53(6):707-14.
20. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kawakami S, Honda T, Kubo K. Clinical characteristics of combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2010;15(2):265-71.
21. Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol* 2006;19(11):1474-9.
22. Jankowich MD, Polsky M, Klein M, Rounds S. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration* 2008;75(4):411-7.
23. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Zanardi C, Dexter E. Clinically occult interstitial fibrosis in smokers: classification and significance of a surprisingly common finding in lobectomy specimens. *Hum Pathol* 2010;41(3):316-25.
24. Akagi T, Matsumoto T, Harada T, Tanaka M, Kuraki T, Fujita M, et al. Coexistent emphysema delays the decrease of vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103(8):1209-15.
25. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, Sundaram B, Han MK, Gross BH, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011;38(1):176-83.
26. Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax* 1997;52(11):998-1002.
27. Hiwatari N, Shimura S, Takishima T. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause. *Respiration* 1993;60(6):354-8.
28. Todd NW, Jeudy J, Lavania S, Franks TJ, Calvin JR, Deepak J, et al. Centrilobular emphysema combined with pulmonary fibrosis results in improved survival. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011;4(1):6.
29. Lee CH, Kim HJ, Park CM, Lim KY, Lee JY, Kim DJ, et al. The impact of combined pulmonary fibrosis and emphysema on mortality. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(8):1111-6.
30. Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yoshida K, Tanaka M, Yamashiro S, et al. A cohort study of mortality predictors and characteristics of patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *BMJ Open* 2012;2(3).
31. Kwak N, Park CM, Lee J, Park YS, Lee SM, Yim JJ, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med* 2014;108(3):524-30.
32. Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology* 2011;16(2):326-31.
33. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35(1):105-11.
34. Cottin V. Clinical case: Combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension-clinical management. *BMC Res Notes* 2013;6(Suppl 1):S2.
35. Papis SA, Triantafyllidou C, Manali ED, Kolilekas L, Baou K, Kagouridis K, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Expert Rev Respir Med* 2013;7(1):19-31;quiz 32.
36. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmoner arter hipertansiyonu: Epidemiyoloji ve kayıtlar. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D51-9.