

## DIABETES INSİPIDUS İLE BİRLİKTE SEYREDEN AKCİĞERİN NADİR BİR İNTERSİTİSYEL FİBROZİS OLGUSU

Dr. M.Akif ÇİFTÇİOĞLU<sub>x</sub>  
Dr. Metin GÖRGÜNER<sub>xx</sub>  
Dr. İlknur GÖRGÜNER<sub>xx</sub>  
Dr. Arzu MİRİCİ<sub>xxx</sub>  
Dr. Ahmet BAŞOĞLU<sub>xxxx</sub>  
Dr. Adnan OKUR<sub>xxxxx</sub>  
Dr. Mehmet GÜNDOĞDU<sub>xxxxxxx</sub>

### ÖZET :

*Burada klinik, radyolojik, bioşimik ve histopatolojik olarak tespit ettiğimiz, diabetes insipidus ile birlikte seyreden ilginç bir interstisyel fibrozis olgusu nedeniyle, interstisyel akciğer hastalıklarına genel bir bakış yapmayı uygun bulduk.*

*Anahtar kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalıkları, diabetes insipidus, idiopatik diffüz pulmoner fibrozis.*

### GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastaları (İAH), çoğunda etyolojik bir nedenin bulunmadığı bir grup diffüz pulmoner süreç olarak tanımlanır (1). Çeşitli organik ve inorganik tozlar, gazlar, dumanlar, ilaçlar, zehirler, radyasyon, enfeksiyöz ajanlar (viral pnömoniler, miliar tüberküloz), neoplazmlar ile kronik konjestif kalp yetersizliği, kronik üremi ve kronik gastrik aspirasyon gibi akciğer dışı hadiselerin neden olduğu bir grup etyolojisi bilinen hastalıkların yanında, idiopatik diffüz pulmoner fibrozis, sarkoidozis, histositozis-X, kollajen vasküler hastalıklar, pulmoner granülomatozlar, lenfoproliferatif bozukluklar, vaskülitler gibi etyopatogenezi bilinmeyen interstisyel akciğer hastalıkları da mevcuttur (1). İAH'nın bilinen nedenlerinin bu kadar fazla olmasına rağmen ne yazık ki olguların çoğunda (yaklaşık % 75) spesifik etyolojik faktör bulunamamaktadır. Bir araştırmaya göre ABD'de her yıl yaklaşık yüz bin kronik interstisyel fibrozisli hasta hastanelere

x Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

xx Erzurum Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi, Uzman Doktor

xxx Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

xxxx Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

xxxxx Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

başvurmaktadır (2).

## OLGU TAKDİMİ

Olgu: İ.D., 25 yaşında, erkek, çiftçilikle uğraşiyor, Iğdır'ın Aralık ilçesi Aşağıaratan köyünde ikamet ediyor.

**Şikayet ve hikayesi:** Hastanın 4-5 yıldır halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, terleme yakınmalarına, özellikle son bir yıldır, giderek artan eforla nefes darlığı, ağız kuruluğu, bol su içme, sık ve bol miktarda idrar çıkarma eklenmiş. Kullandığı ilaçlardan bir yarar görmemiş. İleri tetkik için hastanemize gönderilen hasta 24.12.1992 tarih ve 1550 protokol no ile yatırıldı.

**Özgeçmişi:** Hasta 1989'da askerliğini yaparken İstanbul Haydarpaşa GATA hastanesinde yatırılarak tetkik edilmiş. O zaman efor dispnesi, bol su içme ve bol idrara çıkması yokmuş. Epikrizinde 1989'daki mikrofölinin normal olduğu, hemogramında E: 2.6 milyon, HGB: 8.4 gr/dl Hct: % 26. sedimantasyon hızı: 120 mm/saat, periferik yaymada eritrositlerde hipokromi saptandığı, bişimik tetkiklerinde; transaminazlarının normal, ancak alkalen fosfatazın yüksek (140 MU/ml), ASO: N, CRP (++++), RF (-), ANA (-), serum proteininin, protein elektroforezinin, C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeylerinin normal, serum Fe ve Fe bağlama kapasitesinin düşük, haptoglobulin düzeyinin yüksek olduğu görüldü. O zaman yapılan karaciğer iğne biopsisinde kronik persistan hepatiti düşündüren bulgular saptanmış, kemik iliği parça biopsisi ile gastroskopik incelemesi normal bulunmuş. Sonuçta herhangi bir etyolojik neden belirlenmeden hasta taburcu edilmiş. Yakınlarının ifadesine göre hasta üzerinde 5-6 yıldır belirgin bir stres faktörü etkinmiş. Herhangi bir travma geçirmemiş.

**Soygeçmişi:** Annesi 20 yıl önce kanserden exitus olmuş.

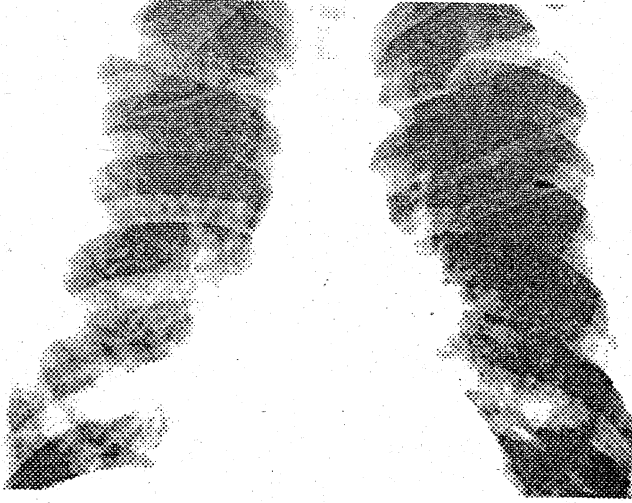
**Kötü alışkanlıkları:** 5 paket/yıl sigara kullanmış, başka bir alışkanlığı yokmuş.

**Fizik muayenesi:** Genel görünümde belirgin bir anemi dikkat çekiciydi. Sistemik muayenede; patolojik olarak akciğerlerin oskültasyonunda bibaziler inpirium sonu ince raller, 2-cm splenomegali ile el parmaklarında belirgin çomaklaşma dışında bir bulguya rasılanmadı.

**Laboratuvar bulguları:** Hemogramda; BK: 9600/ml, E: 3.160.000/ml, HGB: 7.9gr/dl, Hct: %23.4 sedimantasyon hızı: 136 mm/saat, trombosit: 562.000/ml, retikülosit % 4, periferik yaymada; eritrositlerde hipokromi ve rulo formasyonu saptandı. LE hüresi (-) idi. Biokimyasal tetkiklerinde; AKŞ, BUN, kreatinin, ALT, AST, Na, K, Ca, Total protein normal, Protein elektroforezinde: Alb. % 50.65 α<sub>1</sub> % 3.22, α<sub>2</sub> % 7.86 β % 10.93, γ % 27.34 ile gammaglobulin lehine hafif bir artma, Alkalen fosfataz 247 Ü/L ile yüksek, Total bilirübin: 3.27 U/L, İndirekt bilirübin: 2.85 U/L, Direkt bilirübin: 0.42 U/L, ASO, CRP, RF (-)

Ferritin düzeyi: 380 ng/ml ile normal bulundu. Ürogramda; dansite 1003, protein (+), ürobilonojen (++++), Balgamda ARB (-), Tüberkülin cilt testi menfi idi. EKG'de patolojik bulgu yoktu. Solunum Fonksiyon Testlerinde; VC: 3.02 L (% 65), FVC: 2.84 L (% 64), FEV<sub>1</sub>: 2.17 L (% 57), MMEF: 1.75 (% 36) ile kombinasyon ventilasyon yetersizliği saptandı.

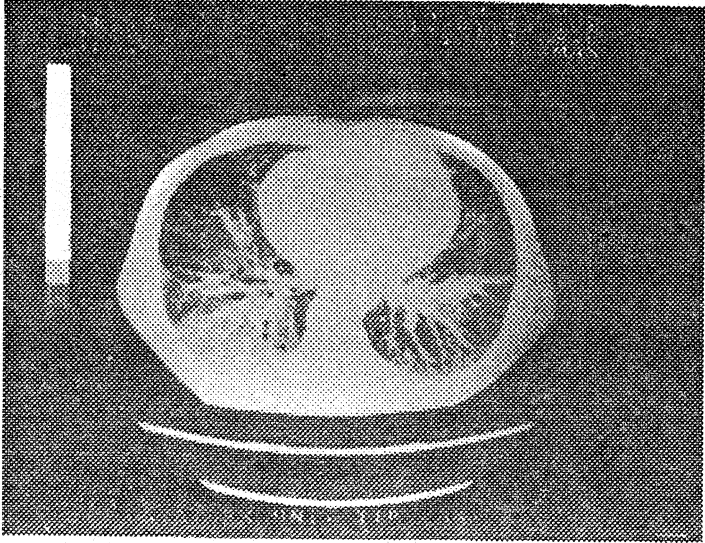
Radyolojik bulgular: PA akciğer grafide; her iki akciğer parankim alanında orta ve alt zonlarda, özellikle santral kısımda daha belirgin olmak üzere bilateral diffüz interstisyel infiltrasyon özelliği gösteren bir radyolojik görünüm mevcuttu ve bu lezyonların sağda kalp gölgesine komşu alanda sağ orta loba uyan bölgede biraz daha yoğunlaşmış olduğu dikkati çekiyordu. Her iki hemitoraksta kısmi bir volüm kaybı izlenmekte idi (Resim 1). Her iki el, diz grafileri, sakroiliak grafi ile iki yönlü kraniyografisi ise normal olarak değerlendirildi.



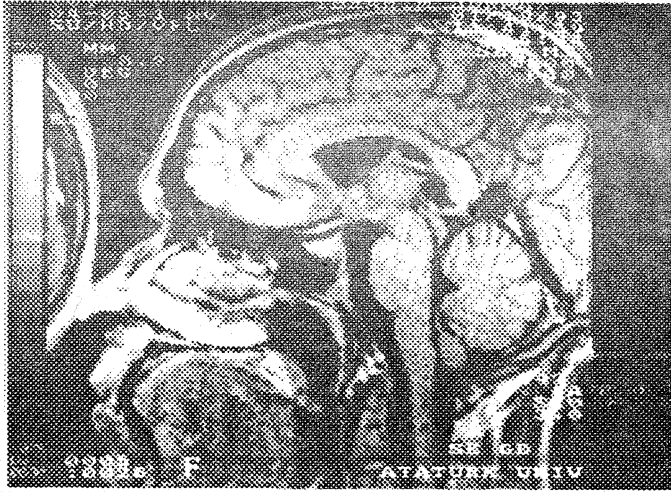
Resim 1. Hastanın tedaviden önceki akciğer grafisi (1992)

Klinik seyir ve takip: hastada 1989'dan itibaren yakınmaların yavaş ve sinsi bir şekilde ilerlemesi, son bir yıldır ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri ve efor dispnesinin eklenmesi ve o zamanki grafisi normal iken şimdiki interstisyel bir görünüm olması nedeni ile, ilk planda sistemik bir hastalığın akciğer tutulumu olabileceği ihtimali akla geldi. Öncelikle Toraks CT çekilerek parankim penceresindeki kesitlerde yaygın interstisyel fibrotik değişiklikler ile özellikle sağ akciğer orta zon anterior kesimde amfizematöz alanlar saptandı (Resim 2). Bronkoskopik inceleme normal olarak değerlendirildi, sağ orta lob bronşu içerisinde yapılan bronkoskopik lavajın sitopatolojik muayenesi malignite negatif şeklinde yorumlandı. Teknik olanaklarının yetersiz olması nedeniyle bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılamadı. Ağız kuruluğu yönünden bir Sjögren sendromu olasılığı düşünülerek yapılan göz konsültasyonunda göz dibi muayenesi ve Schirmer testi normal bulundu. Hastanın 24 saatlik idrar miktarının yaklaşık 9-10 lt, dansitesinin 1003

olarak saptanması karşısında Diabetes insipidus olabileceği düşünöldü ve sırasıyla yapılan Susuzluk testi, Nitokin testi ve % 3'lük hipertonic NaCl perfüzyonu (Hickey-Care) uygulamaları da bu tanıyı kuvvetlendirdi. Nihayet hipofizin NMR yöntemiyle incelenmesi; kontrast ilaç injeksiyonu sonrası glandda diffüz boyanma olmadığını ve yine nörohipofiz lokalizasyonunda kontrast tutulumunun zayıf ve düzensiz bir görünüm verdiğini ortaya çıkardı (Resim 3). Bir Eozinofilik granöloma olasığına karşılık tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı ve bulguların normal sınırlarda olduğı rapor edildi. Bu arada anemisi yönünden yaptırılan hematolojik konsültasyonda; mevcut bulgularla bunun hemolitik tipte bir anemi olabileceğı bildirildi. Sonuçta, G.K.D.C. kliniğı ile yapılan konsültasyonla hastada kesin bir histopatolojik tanı sağlayabilmek amacıyla transbronşiyal parankim biopsisinden ziyade açık akciğer biopsisi yapılması kararlaştırıldı. Operasyon öncesi EKG, SFT ve Arter kan gazları muayenesi ile kardiopulmoner rezervinin uygun olduğı saptandı. Kan gazlarında hafif derecede bir hipoksemi dışında patolojik bulgu yoktu. 22.2.1993 tarihinde hastada sağ minitorakotomiyle, özellikle lezyonların yoğun olduğı bölgeden açık akciğer biopsisi yapıldı. Doku kesitlerinde; tüm alveol yapılarını yer yer ortadan kaldıracak alasde yoğun, intersiyel fibröz bağ dokusu gelişimi izlendi. "Diffüz interstisyel fibrozis" tanısı kolundu (Resim 4).



Resim 2. Lezyonların Troks CT'deki radyolojik görünümü

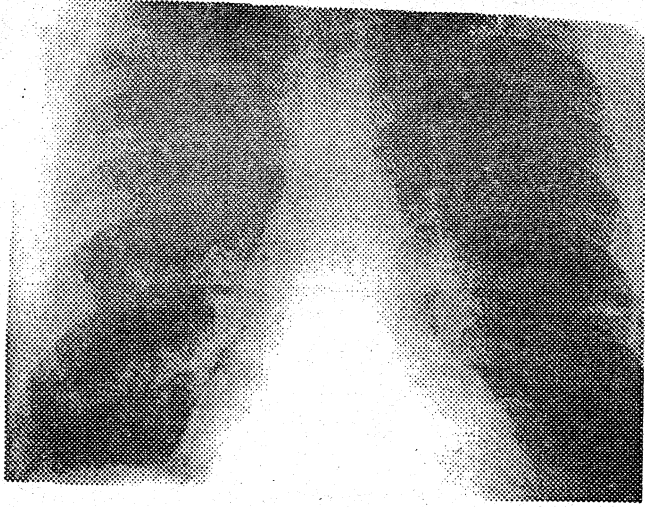


Resim 3. Hastada NMR yöntemi ile hipofizin görünümü (özellikle nörohipofiz lokalizasyonunda kontrast madde tutulumunun düzensiz olması dikkati çekmektedir)



Resim 4. Açık akciğer biopsisi materyalinin histopatolojik görünümü. HE 100 x

Hasta 1 mg/kg olarak başlanan ve daha sonra kademeli olarak azaltılarak 20 mg/gün ile idame tedavisine geçilen kortikosteroid terapisinden belirgin bir şekilde yarar gördü. Tedavinin ikinci ayında 24 saatlik idrar miktarı 2 lt'ye düştü, dansitesi 1012'ye yükseldi. Aylık takipler sonucunda efor dispnesi azaldı, radyolojik iyileşme gözlemlendi (Resim 5) ve Solunum fonksiyon testlerinde tüm parametrelerde kısmi düzelmeler sağlandı. VC: 3.30 L (% 71), FVC: 3.14 L (% 71), FEV<sub>1</sub> : 2.42 L (% 63) ve MMEF: 1.98 L/S (% 41) değerlerine yükseldi. Hasta halen kontrolümüz altında olup idame tedavisi altında takip edilmeye devam edilmektedir. Diabetes İnsipidus yönünde, vazopresin veya klofibrat temin edilemediğinden günde 500 mg klorpropamid verilmektedir.



Resim 5. Hastanın tedaviden bir yıl sonraki akciğer grafisi (1993)

## TARTIŞMA

Olgumuzun anamnezinde herhangi bir ilaç kullanma veya devamlı olarak mesleki bir rizikoya maruz kalma öyküsünün olmaması, ilk planda etyolojisi bilinen İAH'nın önemli bir bölümünün ekarte edilmesine neden olmuştur.

Öte yandan Romatoid Artrit, Progressif Sistemik, SLE, Polimiyozit, Dermatomiyozit Sjögren sendromu, Mikst bağ dokusu hastalıkları gibi kollojen vasküler bozuklukların hepsi akciğerde interstisyel infiltrasyon yapabilmekle beraber, bunlar sistemik hastalık olduklarından dolayı çeşitli organ tutulumları ile birlikte seyredeler ve birçoğunun tipik klinik ve laboratuvar bulguları vardır (3). Olgumuzda karaciğer, hipofiz tutulumu ile hemolitik anemi dışında başka bir organ tutulumuna ait bulguya rastlanmamış olup, RF, ANA, LE hücresi ve Schirmer testleri de menfi bulunmuştur.

Pulmoner granülomatozlardan Wegener granülopatisi, radyolojik olarak akciğerde; %50 kaviteleşmeye eğilimli multipl nodüller, % 29 lokalize infiltratlar, % 10 soliter nodüler şeklinde görülür, çok nadir olarak diffüz infiltrasyon yapar. Ayrıca hastalık üst ve alt solunum yollarında nekrotizan granülopatöz lezyonlar, nekrotizan glomerulonefrit ile küçük ven ve arterlerde değişen derecelerde vaskülit ile karakterizedir. Böbrek tutulumuna tüm olguların % 85'inde rastlanır (3). Bu yönlerden bakıldığında olgumuz Wegener granülopatisine uymamaktadır.

Lenfoproliferatif hastalıklar ve özellikle de Non-Hodgkin lenfomalar nadiren interstisyel tutulum yapabilirler. Ancak bunlar çoğunlukla multipl lenfadenopati-lerle birlikte seyrederek, histopatolojik olarak tanıları nispeten daha kolay konulur ve tedavi edilmedikleri takdirde hızlı bir progresyon gösterirler.

Bunların dışında idiopatik pulmoner hemosiderozis, pulmoner veno-oklüziv hastalık, akciğerin diffüz amiloidozisi, kronik eozinofilik pnömoni, lenfanjiyomiyomatozis, Good-Pasture sendromu, alveoler proteinozis ve alveoler mikrolithiyazis gibi çok daha nadir hastalıklara rastlanabilir (1). Ancak klinik ve histopatolojik olarak olgumuz bu hastalıklardan hiçbirine uymamaktadır.

Etyolojisi bilinmeyen İAH'na en sık neden olan durumlar; idiopatik diffüz pulmoner fibrozis, sarkoidozis ve histiositozis-X (özellikle eozinofilik granüloma) ile bronkioloalveoler karsinom, lenfajitis karsinomatoza gibi neoplastik hastalıklardır (1).

Granülopatöz özellik gösteren sarkoidoz hastalığı, akciğerlerde hiler ve/veya paratrakeal lenf bezleri genellikle periferik lenf nodüllerini, deriyi, gözü, karaciğeri, dalağı, kemikleri, tükürük bezlerini, eklemleri, kalbi ve santral sinir sistemini de tutar. Hipotalamik-pitüiter sarkoidozlu bazı hastalarda parsiyel veya komplet diabetes insipidus bulunabilir (4). Klinik ve radyolojik inceleme, doku biopsisinde nonkazeöz granülomaların varlığı ve granülopatöz infiltrasyona neden olabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle genellikle tanı konulur. Bizim olgumuz 3. evrede, hipotalamik-pitüiter sarkoidozu da bulunan bir hastaya

benzemekle birlikte, multisistem tutulumunun olmaması ve tipik histopatolojik görünümüne rastlanmaması ile bundan ayırt edilebilmiştir.

Eozinofilik granüloma ya da yeni ismiyle primer pulmoner histositozis-X, daha çok akciğer veya kemik tutulumu (veya her ikisi) ile sınırlı, 20-40 yaşları arasındaki erkeklerde daha sık görülen nedeni bilinmeyen bir retikoloendoteliyozdur. Radyolojik olarak 2/3'lük üst akciğer alanlarını daha çok tutar. % 6 ila 20 oranında tekrarlayan pnömotorakslar görülür. Akciğer tutulumu olan hastaların yaklaşık % 5 ila 10'unda sklerozla iyileşen litik kesim lezyonları ile yine % 5 oranında diabetes insipidus görülebilir (3). Kesin tanı için açık akciğer biopsisi gereklidir. Özellikle ilerlemiş hastalığı olan bazı olgularda aşırı fibrozisle birlikte bal peteği görünümü ortaya çıkabilir ve tipik lezyonların bozulduğu bu durumlarda tanıyı doğrulayacak sitoplazmik Birbeck granüllerinin ayırt edilmesinde, elektron mikroskopisi incelemeleri ile S-100 proteini ve OKT-6 monoklonal antikoruyla immünolojik boyama yapılması önerilmektedir (5). Bizim olgumuzda ise hastalığın akciğerlerde daha çok orta ve alt zonları tutmuş olması, kemik lezyonları ile tekrarlayan pnömotoraksların bulunmaması ve nihayet histopatolojik olarak da benzememesi nedeniyle eozinofilik granüloma tanısından uzaklaşmıştır.

Bronkiolo-alveoler karsinom nadiren İAH'na yol açar. Hipotalamus ya da hipofiz neoplastik tutulumu ile diabetes insipidus ortaya çıkabilir (6). Hastaların bol miktarda balgam çıkarmaları karakteristiktir. Kemoterapiye yanıt vermediğinden tedavisi cerrahidir, gerek hastanın yaşının genç olması, gerekse klinik takip sonucunda semptomların azalması ve lezyonların progresyon göstermemesi nedeniyle bu tanıdan da uzaklaşmıştır.

Son olarak idiopatik diffüz pulmoner fibrozis ya da daha iyi bilinen adıyla Hamman-Rich sendromunda, radyolojik olarak; akciğerlerde volüm kaybı ile birlikte interstisyel görünümünden bal peteği akciğerine kadar değişebilen çeşitli lezyonlarla karşılaşılır. Spesifik bir antijen belirlenmemiş olmakla birlikte, hem hücrel hem de humoral değişikliklerin gösterilmiş olması ve hastalığın prefibrotik safhasında dolaşan immünkomplekslerin varlığının saptanması, hastalığın immünolojik kökenli olduğunu düşündürmektedir (7). Öte yandan diffüz pulmoner fibrozis, kronik aktif hepatit ve otoimmün hemolitik aneminin aynı anda bulunduğu bazı olguların literatürde yer alması, etyopatogeneizde otoimmün mekanizmaları desteklemektedir (8). Nitekim benzer şekilde olgumuzda daha önce tespit edilmiş kronik persistan hepatit ile, bizim saptadığımız hemolitik aneminin aynı anda birlikte bulunması ilgi çekicidir. Turner Warwick adlı araştırmacı da 5'inde kronik aktif hepatit, 3'ünde kronik lobüler hepatit tespit ettiği 8 pulmoner fibrozis olgusu bildirmiştir (9).

Günümüz bronkoskopik transbronşiyal biopsiyle daha büyük doku örnekleri elde edilebildiğinden, İAH'nın tanısında çoğu hekim öncelikle bu işlemi tercih eder. Bununla birlikte gerek tutulumun heterojen olması, gerekse daha büyük transbronşiyal biopsilerde bile tanı yetersizliklerine rastlanması nedeniyle hala açık akciğer biopsisinin tercih edenler vardır (3). Nitekim biz de bu yönden öncelikle açık akciğer biopsisini tercih ettik.

Sonuç olarak tüm bu tartışmalar ışığında bizimde olgumuz, idiopatik diffüz pulmoner fibrozise uymaktadır. Ancak burada birlikte seyreden diabetes insipidusun izahı yapılamamıştır. Literatürde bildirilen idiopatik santral diabetes insipiduslu olgular olmasına rağmen (6), Hamman-Rich sendromu ile birlikte diabetes insipidusa rastlanmamıştır.

Hastalığın tedavisi konusunda tartışmalar mevcuttur. Çoğu klinisiyen gaz alışverişinde anormallikler gösteren hastaların tedavi edilmesi gerektiğini savunurken, son zamanlarda tanı konulur konulmaz tedaviye başlanması gerektiği fikri giderek yaygınlaşmaktadır (3). Tedavide kortikosteroidler kullanılır. Şayet hasta cevap vermiyorsa rejime siklofosfamid eklenir. Ancak steroidlerle birlikte siklofosfamid ya da tek başına siklofosfamid ile başlangıç tedavisinin tercih edilebileceğine dair görüşler de vardır (10).

Hastalıkta prognoz ne yazık ki kötüdür. Semptomların başlamasından itibaren ortalama yaşam süresi 3-4 yıl olmakla beraber, bir ay gibi sürede kaybedilen ya da 15-20 yıl kadar yaşayabilen olgular da vardır. Tedaviye erken başlananlarda, gençlerde, deskuamatif interstisyel pnömoni özelliği gösteren olgularla, parmaklarda çomaklaşma olan olgularda prognoz daha iyidir. Buna karşılık bal peteği gelişimi olanlarda kortikosteroid tedavisi başarılı olamamaktadır (11). Bu yönlerden değerlendirildiğine olgumuzun bir nebze olsun şanslı olduğu görülmektedir.

## SUMMARY

### A RARE INTERSTITIAL FIBROSIS CASE OF THE LUNG COURSE WITH DIABETES INSIPIDUS

In this report, we have appropriated to make a general view regarding interstitial lung diseases because of an interesting interstitial fibrosis case course with diabetes insipidus was clinically, radiologically, biochemically and histopathologically determined by us.

Key words: Interstitial lung diseases, diabetes insipidus, idiopathic diffuse pulmonary fibrosis

## KAYNAKLAR

1. Crystal, R.G. et al.: Interstitial lung diseases: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. Am. J. med., 70: 542, 1981.
2. Fulmer, J.D. and Crystal, R.G.: Interstitial lung diseases. Curr. Pulmonol, 1: 11, 1979.
3. Bordow, R.A. and Moser, K.M.: Manuel of clinical problems in pulmonary medicine, Third edition, Little, Brown and Company, p: 395-440, 1991.

4. Stuart, C.A. et al: Hypothalamic insufficiency: The cause of hypopituitarism in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.*, 88: 589, 1978.
5. Soler, P. et al: Immunocytochemical characterization of pulmonary histiocytosis X cells in lung biopsies. *Am. J. Pathol.*, 118: 439, 1985.
6. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12 th edition, Mc Graw-Hill Inc., p: 1684-1688, 1991.
7. Baum, G.L. and Wolinsky, E.: Textbook of pulmonary disease, Fourth edition, Little, Brown and Company, p: 649-50, 1989.
8. William, T. et al: Cryptogenic fibrosing alveolitis, chronic active hepatitis and autoimmune hemolytic anemia in the same patient. *Br. J. Dis. Chest*, 79: 200, 1985.
9. Turner-Warwick, M.: Fibrosing alveolitis and chronic liver disease. *Q. J. med.*, 37: 133, 1968.
10. O'Donnell, K. et al: pharmacologic suppression of the neutrophil component of the alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 136: 288, 1987.
11. Gazioglu, K.: Akciğer Hastalıkları, cilt 1, sayfa: 478, 1978.