



TANISAL YAKLAŞIM:
PATOLOJİ

Dr. Halide Nur Ürer
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi

Sunum Akışı

- Tarihsel gelişim
- Patolojik değerlendirmede Sorular
- Soru 1. Neden patoloji değerlendirmesi yapılmalı?
- Soru 2. Ne zaman biyopsi yapılmalı ?
- Soru 3. Hangi tanı yöntemi seçilmeli ?
- Soru 4.patolojik tanı algoritması var mı?
- Soru 5. Multidisipliner interstisyel konsey gerekli midir?
- Soru 6. Genetik moleküler sınıflama uygun mu?

İnterstiyeel Akciğer Hastalıkları Patoloji Tarihi

1872 Buhl
Deskuamatif p
kronik interstisyel p.

1892 Osler
Akciğer sirozu

1898 Rindfleisch
Cirrhosis cystics
pulmonun

1935 Hamman Rich
1954 Vanek

1968 Liebow
UIP,
DIP,
BOOP,
LIP,
Dev hücreli p.

1997 Müller&Colby
Radyolojik-
patolojik
sınıflama

2000 ATS/ERS
IPF
2011 ve 2018
ATS/ERS/Fleischner

1816
Stetoskop

1895
X-ray

1968
Fleksibl bronkoskop

1971
Komputerize tomografi

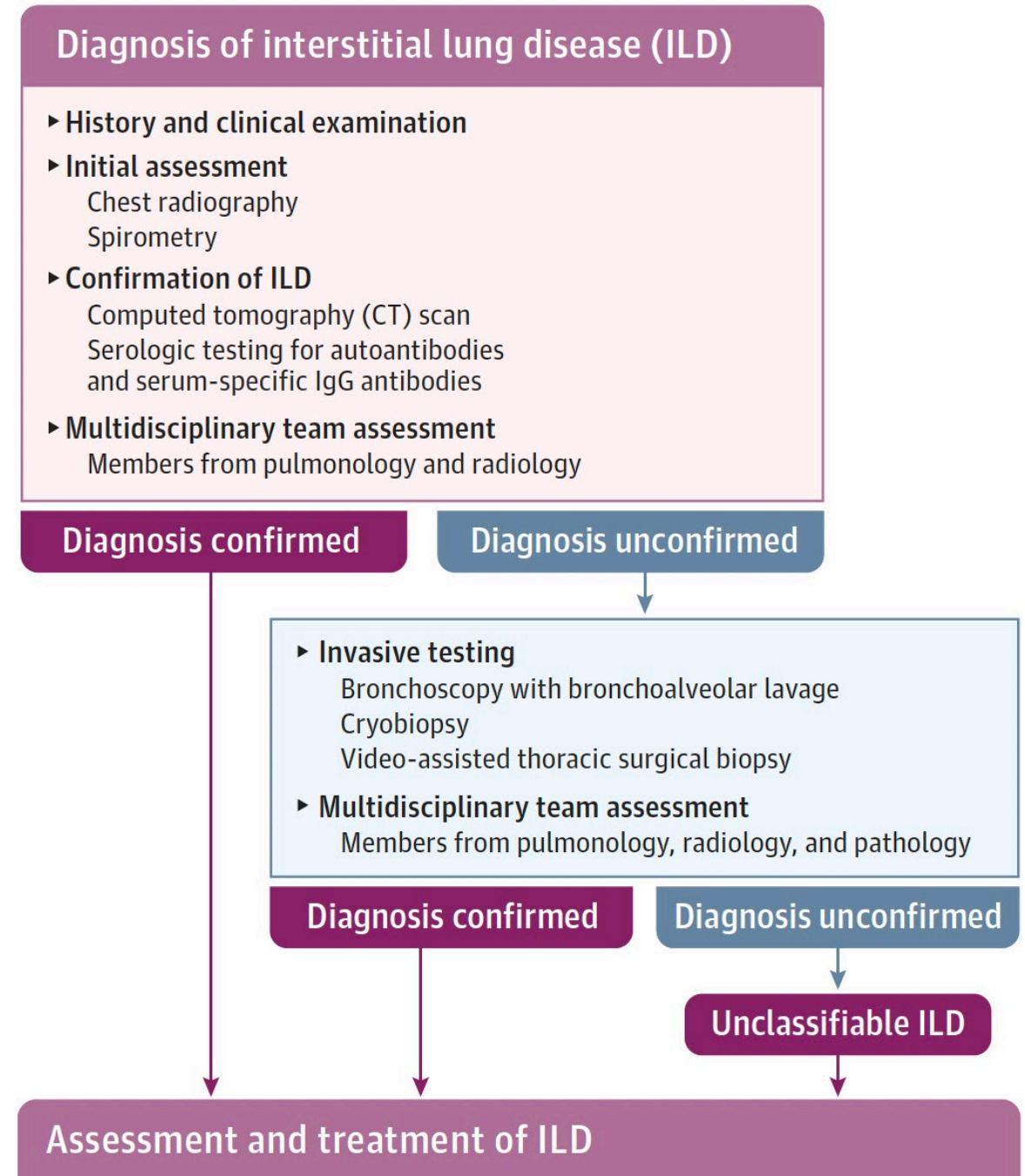
1972
Transbronşial biyopsi

2009
Bronşial kriyobiopsi

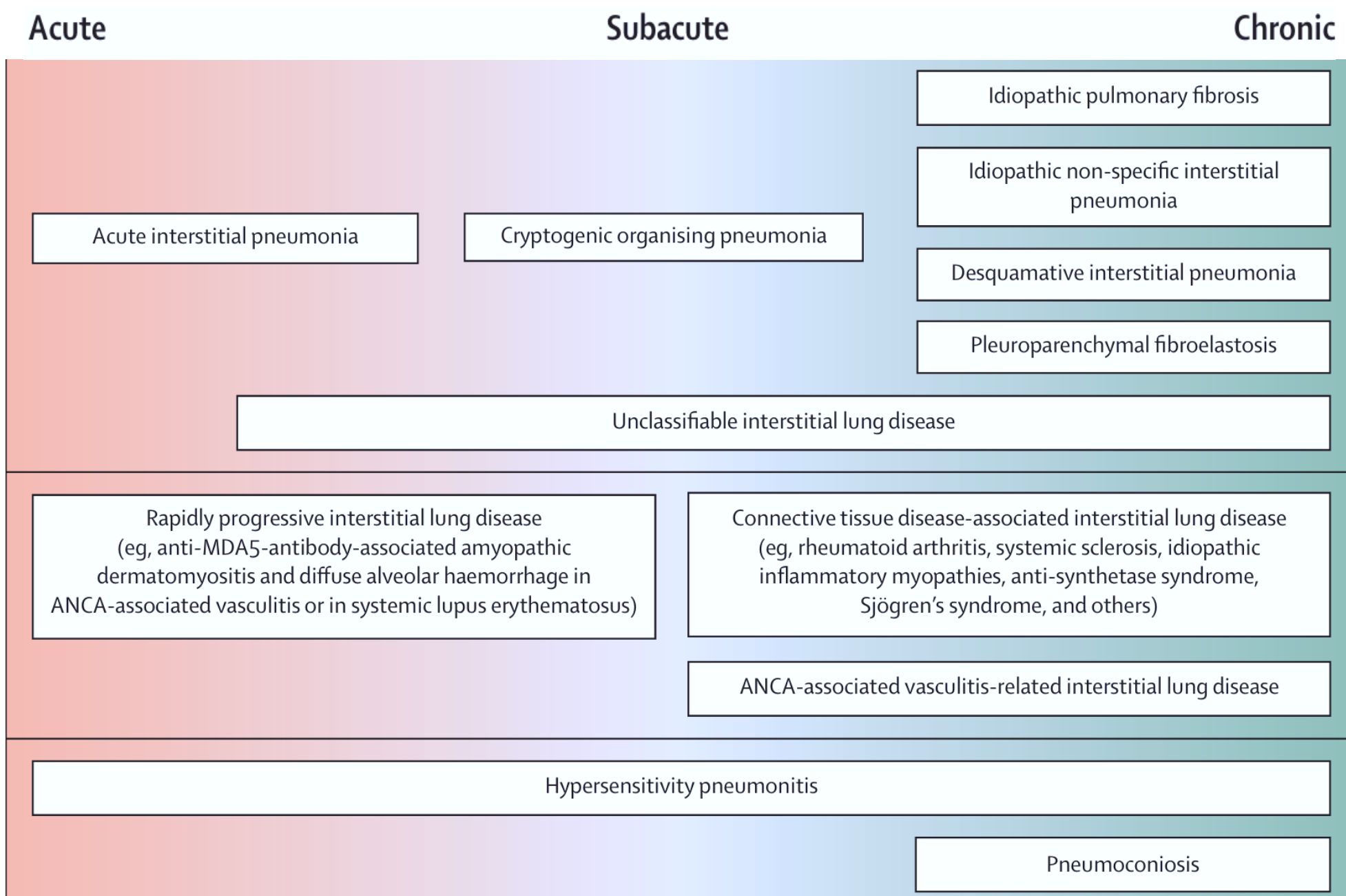
Soru 1. Neden Patoloji Değerlendirmesi yapılmalı?

- Tanı sınıflama ve ayırıcı tanısal yaklaşım
- Hastalık paterni belirleme
- Radyolojik ve klinik bulguların doğrulanması

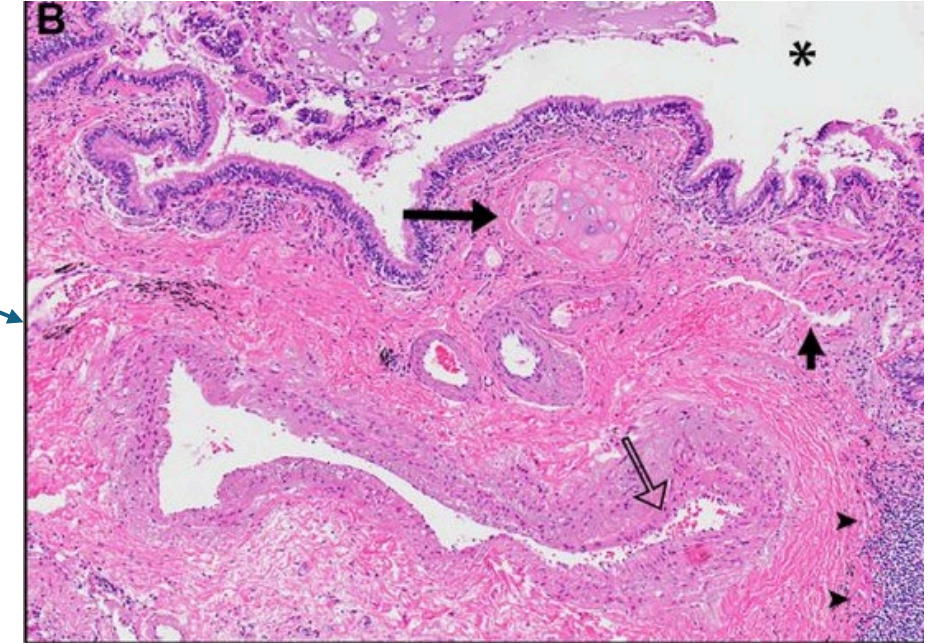
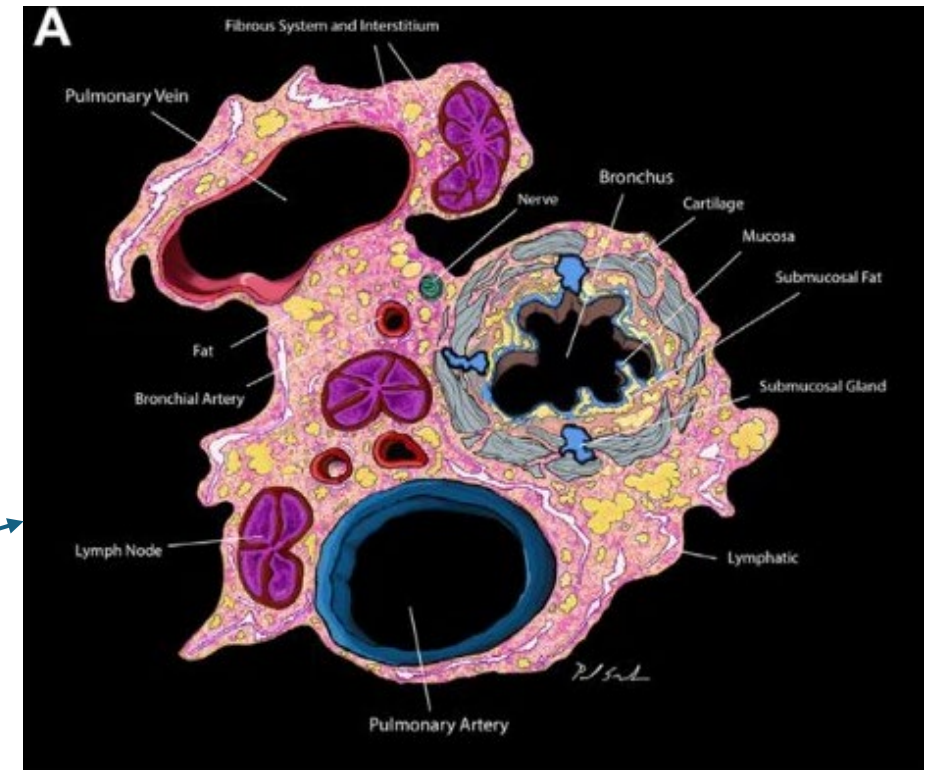
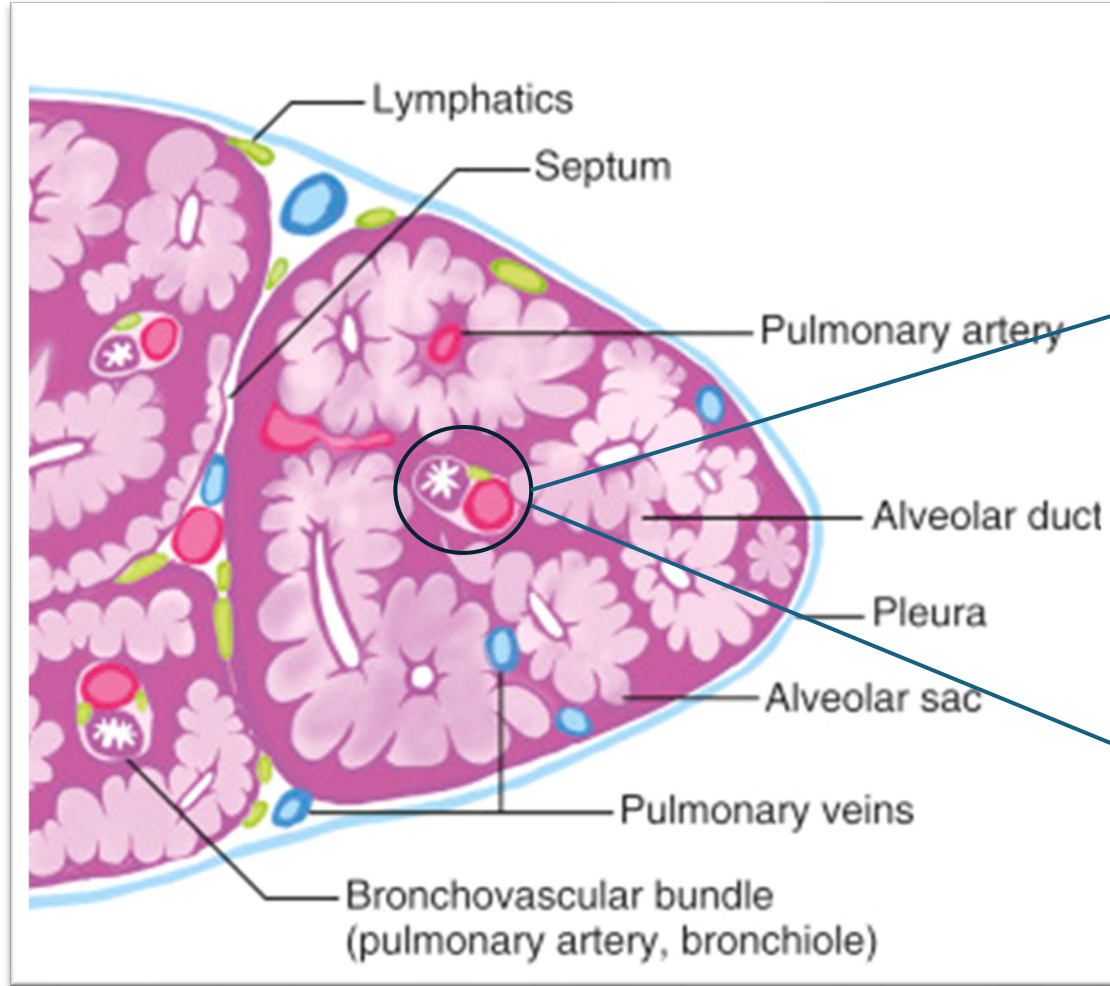
JAMA. 2024 May 21;331(19):1655-1665.
CHEST 2024; 166(2):352-361
Expert Rev Respir Med. 2017 May;11(5):343-359.



Patolojik Sınıflama



Patern Belirleme: Fonksiyonel, Morfolojik Komponentler



EN SIK SAPTANAN İTERSTİSYEL HASTALIKLAR

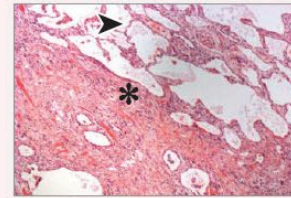
- İdiyopatik interstisyel pnömoni
- Otoimmün İAH
- İlaç ilişkili İAH
- Enfeksiyon ilişkili İAH
- Sınıflanamayan İAH

JAMA. 2024 May 21;331(19):1655-1665.

Features of commonly encountered ILD histologic patterns

Usual interstitial pneumonia (UIP)

IPF, rheumatoid-ILD, asbestosis, scleroderma-ILD, HP, sarcoidosis
Poor prognosis: untreated median survival is approximately 3-4 y from diagnosis



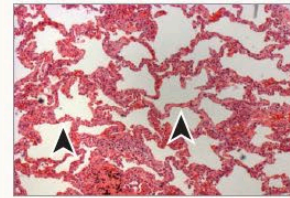
Patchy fibrosis with spatial and temporal heterogeneity
Predominantly subpleural distribution of fibrosis
Honeycomb cysts lined by hyperplastic epithelium
Scattered fibroblastic foci



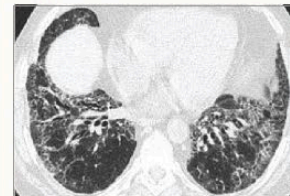
Subpleural basal reticulation and honeycombing with associated traction bronchiectasis

Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

iNSIP, scleroderma-ILD, rheumatoid-ILD, drug-induced ILD, smoking-induced ILD
Intermediate prognosis: untreated median survival is approximately 8-10 y from diagnosis



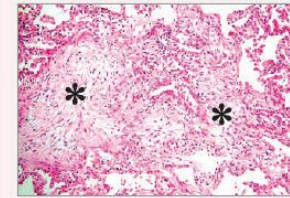
Inflammation and/or fibrosis within the alveolar wall
Relative preservation of the lung architecture
Homogeneous distribution of change across the lung



Predominantly basal ground glass attenuation with fine reticulation and traction bronchiectasis
Subpleural sparing

Organizing pneumonia

COP, IIM associated ILD, drug-induced ILD, rheumatoid-ILD, vasculitis
Good prognosis: often responds well to immunomodulatory therapy; however, some individuals with secondary OP progress to pulmonary fibrosis



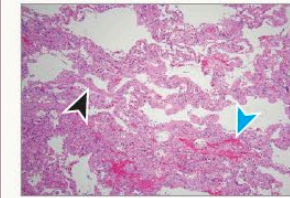
Patchy filling of alveolar ducts and alveoli with loosely formed fibrous connective tissue (Masson bodies)
Mild associated inflammatory cell infiltrate
Preservation of alveolar architecture



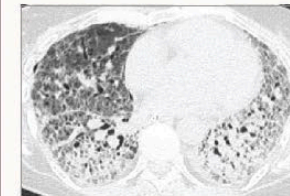
Patchy consolidation
Cryptogenic disease is often unifocal while autoimmune disease tends to be multifocal
Atoll sign (central ground glass opacity with surrounding ring of consolidation)

Diffuse alveolar damage (DAD)

ARDS, AIP, IIM (especially MDA5+) associated ILD, acute exacerbations of existing ILD
Very poor prognosis: median survival is 2.2 mo



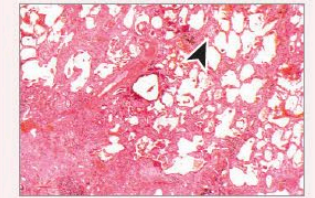
Exudative phase shows alveolar edema, hyaline membranes, denudation of alveolar basement membrane
Organizing phase shows loosely formed fibrosis within alveolar septae and hyperplasia of type II alveolar epithelium



Exudative phase shows widespread patchy, dependent ground glass change
Organizing phase shows widespread consolidation in a dependent distribution with traction bronchiectasis and often cystic destruction of the lung

Hypersensitivity pneumonitis

Good prognosis: nonfibrotic HP, frequently resolves without significant sequelae
Intermediate prognosis: fibrotic HP



Airway-centered and interstitial lymphocytic inflammation
Poorly formed nonnecrotizing airway-centered granulomata
If present, fibrosis tends to be airway centered
In some cases, fibrosis may show features consistent with UIP or NSIP



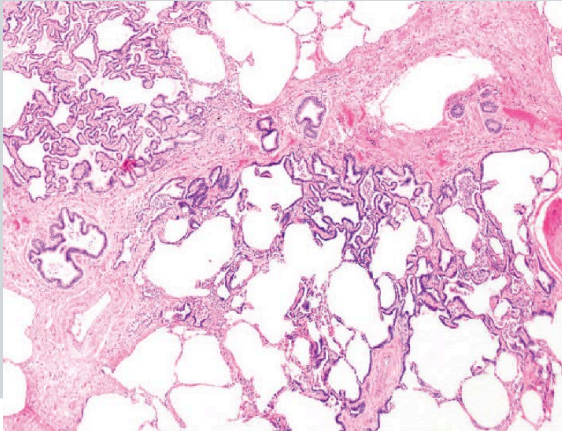
Nonfibrotic (acute) disease shows centrilobular nodules, patchy ground glass, and mosaic attenuation
Fibrotic (chronic) disease shows peribronchovascular fibrosis in an upper or midzone distribution with associated mosaic attenuation and traction bronchiectasis

Tipik İnterstisyel Fibrozis Paterni

a. Bronşiolosentrik Fibrozis-

☞ İnflamasyon/inhalasyon hasarı

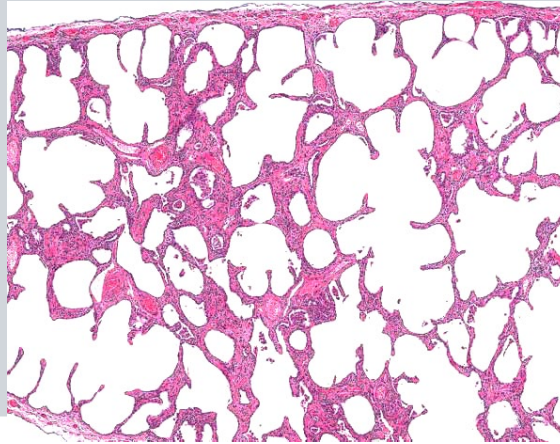
- Peribronşiyolar alveol duvarlarında kolajen birikimi ve peribronşiyoler metaplazi
- Sıklıkla inhale partiküller, aspirasyon veya sistemik hastalıklarla ilişkili



b. Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSIP)

☞ Alveoler inflamasyon sonrası gelişen yaygın fibrozis

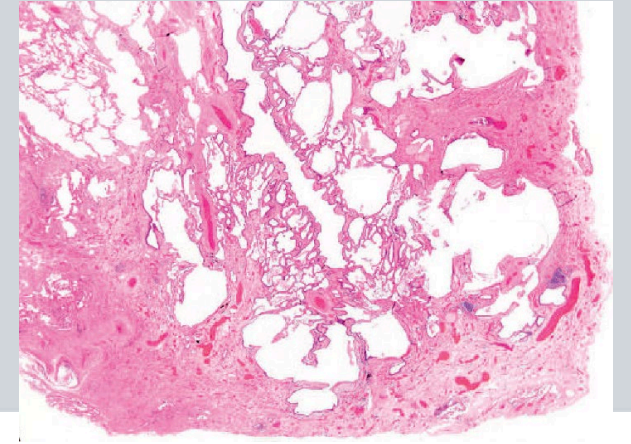
- Alveoler septalarda yaygın ve homojen fibrozis
- Yapısal mimari korunmuştur; “tozlu örümcek ağı” görünümü verir
- Otoimmün hastalıklar, ilaç reaksiyonları ve bazen HP ilişkili



c. Usual İnterstisyel Pnömoni (UIP)

☞ Hatalı doku yenilenmesi, hücresel yaşlanma/ kısa telomer ilişkili

- Subplevral bölgelerde belirgin fibrozis ve mikroskopik bal peteği yapıları
- Fibroblast odaklar
- İdiyopatik pulmoner fibrozisle ilişkili



Soru 2. Ne zaman biyopsi yapılmalı ?

Klinik-radyolojik korelasyonu **zayıf** olgular

- Noninvazif testlerle tanı netleşmezse
- Tanımlanamayan/nadir ILD olgularında yaklaşımın bir parçası
- İmmünosupresif veya antifibrotik tedavi kararında destek

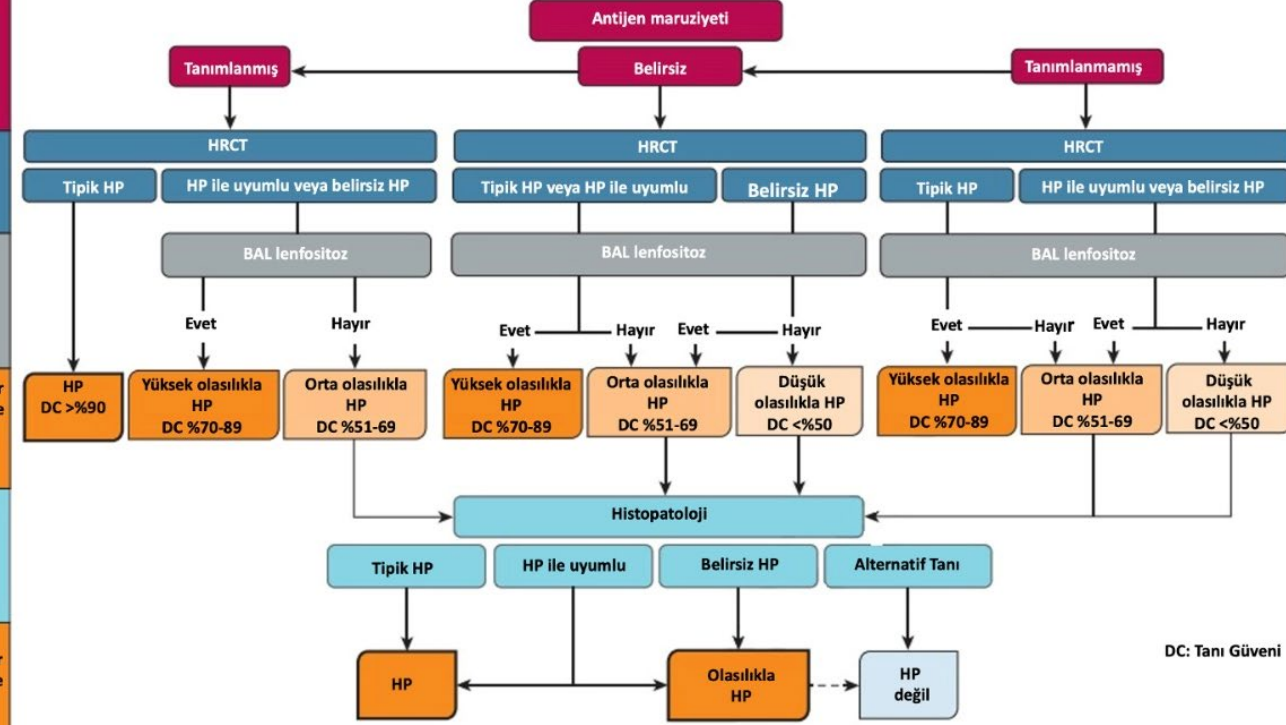
HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ TANISAL ALGORİTMA

- Antijen Tanımlı
- Tipik/Uyumlu HRCT
- BAL lenfositoz

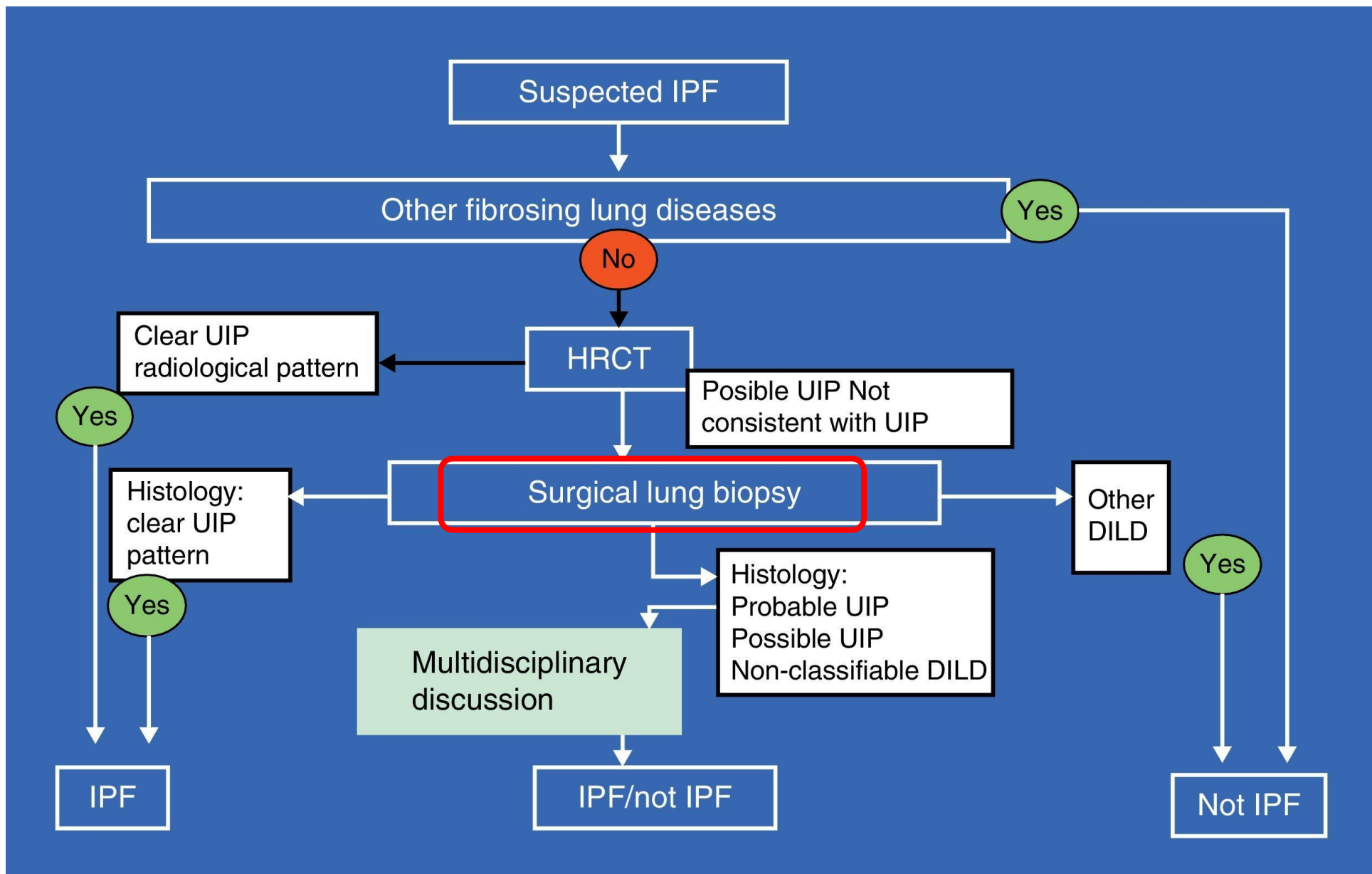
~~Histopatoloji~~

- Antijen Belirsiz
- Uyumlu/Belirsiz HRCT
- BAL lenfositoz ✗

👉 Histopatoloji



Fernández Pérez ER et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021 Aug;160(2)





TANIMLAR

Parankim içinde **hava dolu alanlar** bulunuyor mu?

Çok ince <1mm
veya **duvarı yok**
Kalın duvarlı
>4mm
İnce duvarlı
1-4mm

AMFİZEM

• KOAH(ÜL) **Ritalin akciği**
• α1AT(AL) (AL baskın)

KAVİTE

• Malignite .Septik emboli
• Enfeksiyon .Vaskülit

KİST

Amfizem tanımlayıcıları:
• BLEB <2cm
• BÜL > 2 cm
• DEV BÜL >%30 hemitoraks

Kist taklitleri:
KİSTİK BRONŞEKTAZİ
• Genişlemiş havayolları
BAL PETEĞİ
• ≥3 komşu hava boşluğu
• Amfizem ile görülür,
kistlerle değil

Üst lob baskın

Diffüz

Alt lob baskın

PULMONER LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ (PLHH)

• **Sigara ilişkili** inflamasyon
• ♂>♀
• **Grafi:** ÜL baskın

Biçimsiz şekilli
kistler &
yıldız şeklinde
sentrilobüler
nodüller(1-5 mm)



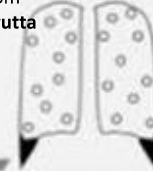
NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 (NF1)

• **Genetik;** Nörofibrin (NF1)
• Cilt: Cafe-au-Lait lekeleri,
aksiller çillenme,
nörofibromlar
• **Grafi:** ÜL baskın kistler,
amfizem, &bül,
& AL fibrozis



LENFANJİOLEİOMYOMATOZİS (LAM)

• **Genetik** veya
tüberoskleroz ilişkisi/ilşkili (TSC) ♀>
> ♂
• Cilt: yüzde anjiyofibrom
• Renal: Anjiomyolipom
• **Grafi:** Uniform boyutta
diffüz kistler
-İntralobüler
kalınlaşma, &
- plevral efüzyon
(şilotoraks)



BİRT-HOGG-DUBE (BHD)

• **Genetik:** AD Folikül (FLCN) gen
mutasyonu, ♀=♂
• Böbrek: Kromofob RCC
• Cilt: Fibrofoliküloma &
anjiyofibroma
• **Grafi:** AL baskın
lentiiform
kistler,
genellikle PTX ile
prezentasyon



LENFOSİTİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİ (LIP)

• **Otoimmün** (Sjogren sendromu)
& **immun yetmezlik** (HIV) ilişkili
• inflamasyon
• FB ile yoğun lenfositik
infiltrasyonlar
• **Grafi:** AL baskın
Bronkovasküler
dağılımlı kistler



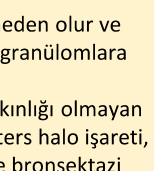
PNEUMOCYSTİS JİROVEÇİİ PNÖMONİSİ (PJP)

• **İnfeziyöz;** ciddi **immun yetmezlikli** hastalarda oluşur
(HIV CD4<200, KİT, gibi)
• **Grafi:** ÜL Pnömosel &
Subplevral blebler,
buzlu cam
(Proflaksi altında
ise ÜL, değilse AL;
periferik buzlu cam)



PARAKOKSIDİODİOMIKOZİS

• **İnfeziyöz:** Güney Amerika'da
kırsal kesimde çalışan işçilerde
(immünokompetant) görülür.
• ♂>♀
• Diffüz LAM'ye neden olur ve
birçok organda granümlara
neden olabilir
• **Grafi:** Lober baskınlığı olmayan
dağınık kistler, ters halo işareti,
kaviteasyonlar ve bronşektazi



HAFİF ZİNCİR DEPOLANMA HASTALIĞI (LCDD)

• **Lenfoproliferatif hastalık**
topluluğu (özellikle M Miyelom),
Amiloid olmayan antikor
birikmesi neden olur.
• ♀= ♂
• Renal: Proteinüri
/nefrotik sendrom
• **Grafi:** Değişken
boyutta kistler,
nodüller, &LAM



DESKUAMATİF İNTERSTİSYEL PNÖMONİ (DIP)

• **Sigara ilişkili,** genellikle RB-
İAH ile, ♂>♀
• **Grafi:** AL baskın
Subplevral / baziller
ağırlıklı uniform,
küçük çaplı
buzlucamla
ilişkili
kistler



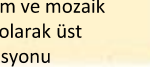
FOLİKÜLER BRONŞİYOLİT (FB)

• **Bağ dokusu hastalığı** ilişkili &
immun yetmezlik ilişkili
• **Grafi:** Sentrilobüler
buzlucam ve
nodüller, bazen
bronkovasküler
dağılımlı,
orta-büyük AL
baskın
kistler



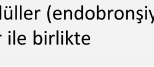
HİPERSENSİTİVİTE PNÖMONİSİ

• Antijen inhalasyonuna bağlı
İnflamasyon, granümlar
• Genellikle buzlu cam ve mozaik
atenüasyon, nadir olarak üst
loblarda kist formasyonu



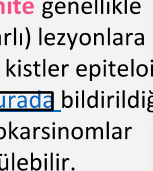
AMİLOİDOZ

• 1° veya 2° amiloidoz ile ortaya çıkabilir
• **Grafi:** diffüz periferik ince duvarlı
kistler, sıklıkla nodüller (endobronşiyal
dahil) veya kitleler ile birlikte



PULMONER KİSTİK METASTATİK HASTALIKLAR

• **Metastatik malignite** genellikle
kaviter (kalın duvarlı) lezyonlara
neden olur. Diffüz kistler epitelioid
metastazı ile ve **burada** bildirildiği
gibi nadiren adenokarsinomlar
/sarkomlar ile görülebilir.



PULMONER PAPİLOZİS (PP)

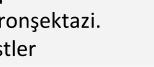
• **İnfeziyöz:** HPV enfeksiyonunun
vertikal geçişi, çok nadir,
• Genellikle EBL,
• **Grafi:** Nadiren kiste dönüşen diffüz
pulmoner nodüller

ATES YİYENLERİN AKCİĞERİ

• Yanıcı petrol bileşiklerinin
aspirasyonuna bağlı inflamasyonun
sebebi olduğu kistik/kaviter hastalık

KONSTRİKTİF BRONŞİYOLİT

• **Viral, otoimmün** ya da GVHD den
dolayı oluşur. Tipik olarak mozaik
atenüasyon & bronşektazi.
nadiren difüz kistler

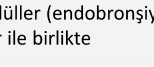


EHLERS-DANLOS SENDROMU

• **Genetik** bağ dokusu hastalığı,
nadiren difüz kistler gelişebilir

PROTEUS SENDROMU

• Yaygın kistlerle ortaya çıkabilen
nadir **Genetik** sendrom (AKT1)



Soru 3. Hangi Tanı Yöntemi Seçilmeli ?

HRCT tanıda önemli ancak bazı durumlarda patoloji kritik rolü

- Altın standart: Cerrahi biyopsiVATS
- Yeni alternatif: Transbronşial kriyobiyopsi-TBLC
- Bronkoalveolar lavaj

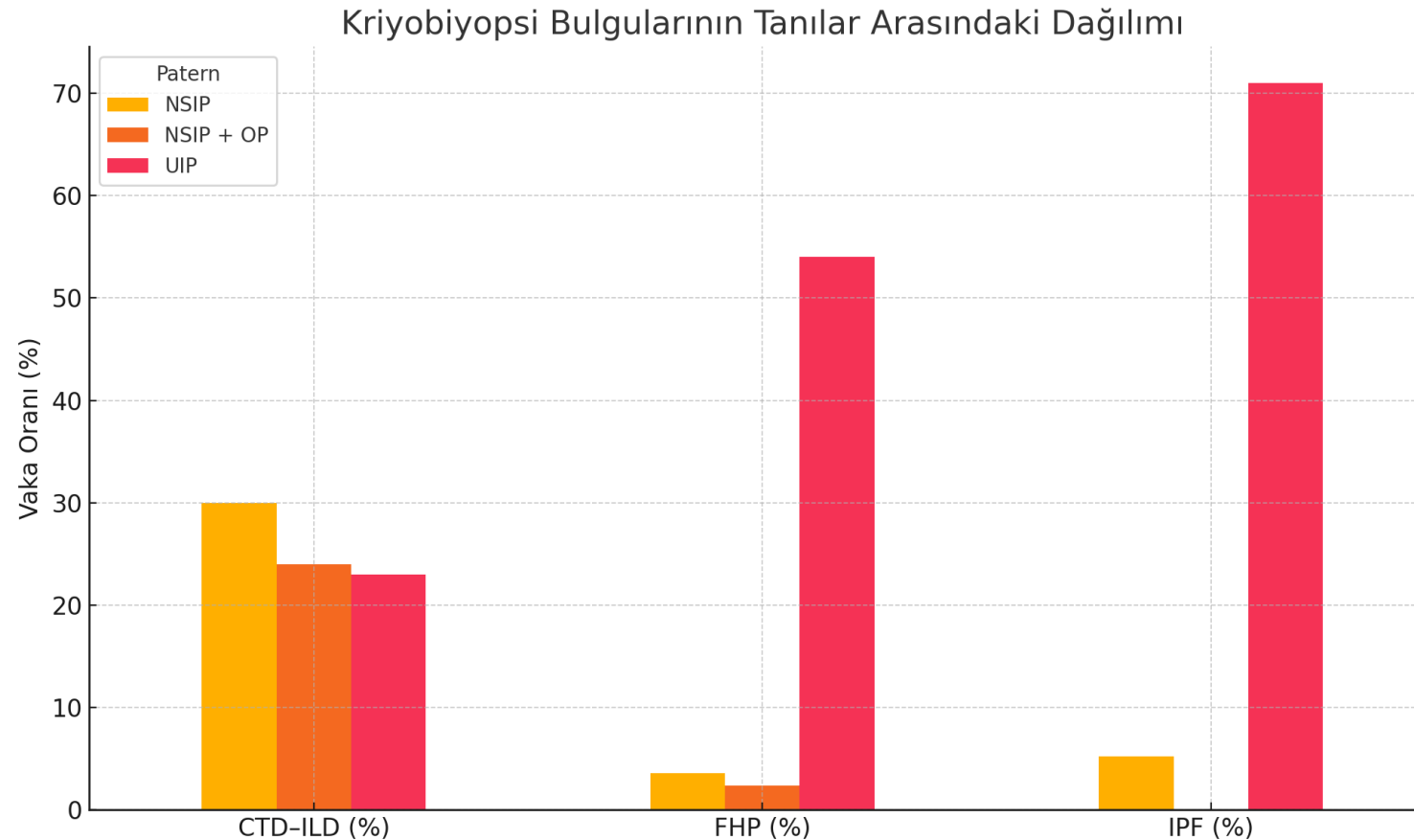
Özellik	Kriyobiyopsi	VATS
Tanı oranı	76,8-80,3	93,5
Mortalite	0.6	1.7
Avantaj	Deneyimli merkezlerde daha başarılı riskli hastalarda önerilir	Daha geniş ve tam kat doku
Dikkat	Standart protokollerin histopatolojik kaliteyi artırıyor	-

Kriyobiyopsi İPF’de Tanı Değeri

FHP ve UIP/IPF Ayrımında Patolojik Bulgular

Patolojik Bulgular	FHP	UIP/IPF	Tanıda Değeri
Yama tarzı fibrozis	%78	%84	Ayırımında anlamlı değil
Fibroblast odaklar	%56	%71	Ayırımında anlamlı değil
Mimari bozulma	%65	%84	Yokluğu FHP lehine
Bal peteği (Honeycombing)	%22	%45	Yokluğu FHP lehine
İnterstisyel dev hücreler / granülomlar	%24	%0	FHP için özgül
Havayolu içi (airspace) dev hücreler / granülomlar	%20	%2.6	FHP lehine destekleyici
Peribronşiyolar metaplazi (PBM) varlığı	%36	%32	Ayırımında anlamlı değil
Bronşiolosentrik (airway-centered) fibrozis	Nadiren	Nadiren	Ayırımında anlamlı değil

Pathological features of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in transbronchial cryobiopsies



Soru 4. Patolojik Tanı algoritması var mı?

Tipik Nonfibrotik Hipersensivite Pnömoni

- 1) Broşiolosentrik interstisyel pnömoni, NSİP benzeri patern, lenfosit baskın
- 2) Hücresel kronik bronşiyolit, lenfosit baskın, organize pnömoni, köpüksü makrofajlar
- 3) Tipik nonnekrotizan granülomatöz inflamasyon, multinükleer dev hücreler

Tipik Fibrotik Hipersensivite Pnömoni

- 1) Fibrotik interstisyel pnömoni, NSİP benzeri, bal peteği, fibroblastik fokuslar
- 2) Peribronşial fibrozis, peribronşial metaplazi, köprüleşme fibrozis
- 3) Nonnekrotizan granülom, multinükleer dev hücreler

4) Diğer olası alternatif histopatolojik özellik yok

Nonfibrotik HP	Tipik	Olası	Belirsiz
Fibrotik HP	Tipik	Olası	Belirsiz
Madde	Tümü	İlk üçün en az ikisi +4	İlk üçün biri +4

İdiyopatik İnterstisyel Fibrozis

UIP	Olası UIP	UIP için Belirsiz	Alternatif Tanı
• Yoğun fibrozis ve yapısal bozulma (örn. yıkıcı skarlaşma ve/veya bal peteği görünümü) • Subplevral ve/veya paraseptal dağılımda fibrozis • Akciğer parankiminde yama tarzı tutulum • Fibroblast odakları	• 1. kolondaki bazı histolojik özellikler mevcut, ancak kesin tanı için yetersiz • 1. kolondaki bazı histolojik özellikler ile alternatif tanıyı düşündüren diğer özellikler	• Yapısal bozulma olan veya olmayan fibrozis, ancak UIP dışı bir paterni veya başka bir nedene bağlı UIP'yi düşündüren özellikler barındırır • Alternatif bir tanıyı düşündürecek özellikler yok ya da yetersiz	• Diğer idiyopatik interstisyel pnömoni (IIP) paternlerine ait özellikler (örn. fibroblast odakları yokluğu veya gevşek fibrozis) tüm biyopsilerde mevcut • Alternatif hastalıklara ait histolojik bulgular (örn. hipersensitivite pnömonisi, Langerhans hücreli histiyositoz, sarkoidoz, LAM)

Fibrotik HP'nin Ayırıcı Tanısı

Tanı	İnterstisyel inflamasyon (baskın hücre)	Lenfoid agregatlar / germinal merkezler	Granülomlar veya dev hücreler	Fibroblast odakları	Peribronşiyolar metaplazi
UIP/IPF	Az hücreli (lenfosit baskın)	Az ya da hiç yok	Yok	Her zaman mevcut	Nadiren odaklar olabilir
Fibrotik HP	Az ila orta düzeyde hücreli (lenfosit > plazma hücresi)	Az ya da hiç yok	Nadir	Sık	Bronşiyollerin $\geq$ %50'sini etkilemesi fibrotik HP'yi destekler
Bağ dokusu hastalığı ilişkili ILD (CTD-ILD)	Az ila orta düzeyde hücreli (genellikle plazma hücresi > lenfosit)	Sık / yaygın	Az sayıda olguda mevcut, varsa genellikle az sayıda	Değişken, her zaman mevcut değil	Nadiren odaklar olabilir
Sarkoidoz	Hiposellülarite	Az ya da hiç yok	Çok sayıda, iyi sınırlı, sıklıkla konsantrik fibrozisle	Nadir	Çok nadir

Patoloji Tanısında Sınırlar



Yetersiz klinik bilgi

Yetersiz biyopsi: Küçük veya yüzeysel örnek

İleri fibrozis: End stage hastalık, diffüz bal pateği

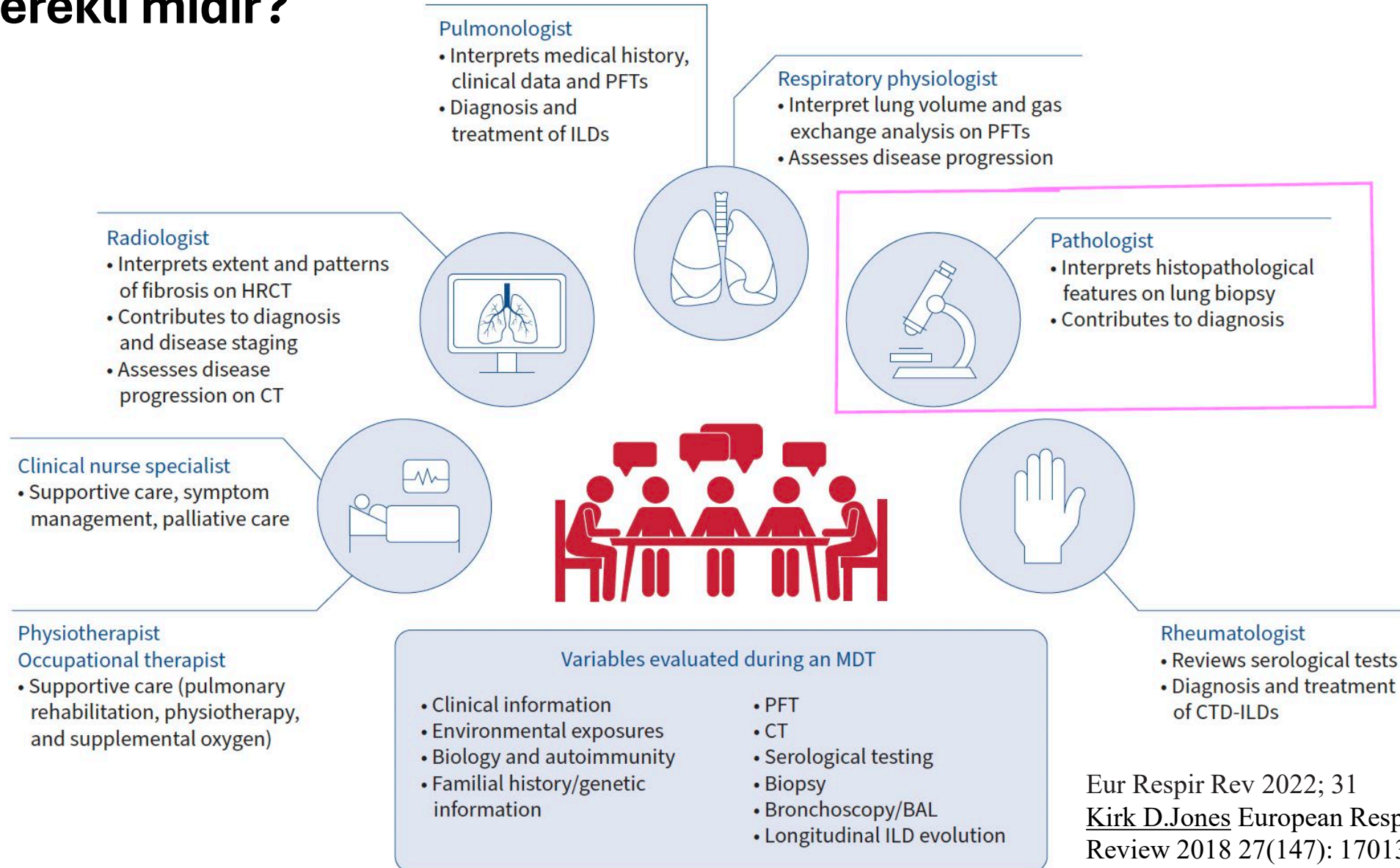
Tedavi sonrası değişiklikler: Özellikle steroidler histolojik yapıyı değiştirebilir

Örtüşen paternler:

- UIP + bronşiolosentrik fibrozis
- UIP + NSIP benzeri değişiklik
- UIP + yaygın alveoler hasar
- NSIP + organize pnömoni

Soru 5. Multidisipliner interstisyel konsey gerekli midir?

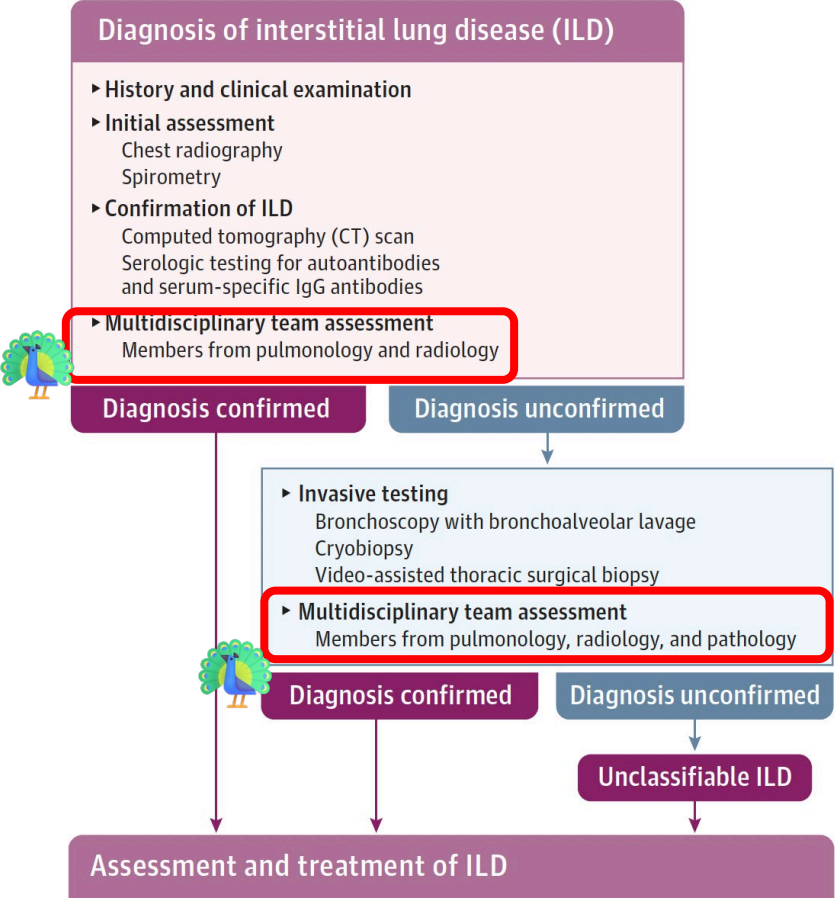
İTERSTİSYEL HASTALIKLARDA KARAR MEKANİZMASI



Eur Respir Rev 2022; 31
Kirk D.Jones European Respiratory
Review 2018 27(147): 170132

Radyoloji, klinik ve patolojinin birleşimi doğru tanı için kritik

- MDD sonrası hastalar
- %90+ tanı güveni olan,
- %70–90 orta güvenli,
- %50–70 düşük güvenli



Ann Am Thorac Soc 2022 Jan;19(1):7-9
Eur Respir Rev 2018; 27: 170132
JAMA. 2024 May 21;331(19):1655-1665

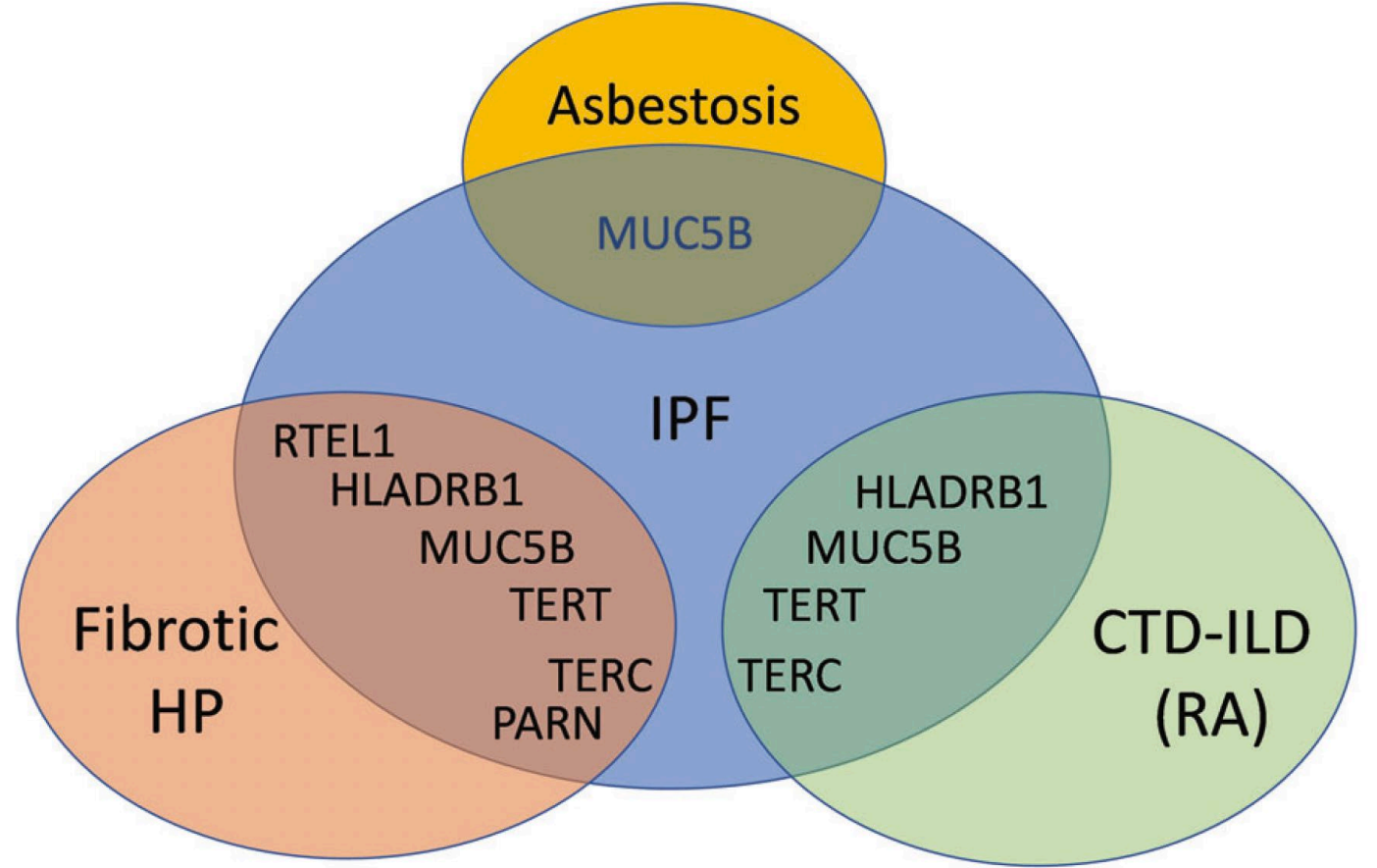
Table 1. Selected diagnostic guidelines/position statements mentioning MDM

Society	Year	ILD Type	Recommendations Regarding Multidisciplinary Diagnosis
Canadian Thoracic Society	2017	Fibrotic ILD	• Respiriologists, radiologist, and pathologists present • Iterative process, rereview should occur if new information becomes available • MDM should occur when possible before disease-specific treatment
National Institute for Health and Care Excellence (UK)	2013	IPF	• Differing composition of MDM based on clinical question, but at minimum respiratory physician, radiologist, ILD nurse, team coordinator
Fleischner Society	2018	IPF	• Not required for all patients; focus on disease that is not fully characterized or suspicion of non-IPF etiology • Clinician, radiologist, and pathologist; rheumatologist often helpful • Direct contact or telemedicine • Weekly to monthly frequency, depending on volume • Goals: diagnosis, management, review of disease progression
American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society	2018	IPF	• Pulmonologist, radiologist, and pathologist on case-by-case basis • Meeting mode deferred to clinicians • Conditional recommendation for MDM for diagnostic decision-making
Thoracic Society of Australia and New Zealand	2020	CTD-ILD	• Face-to-face discussion with respiratory physicians, radiologist, pathologist if relevant; rheumatologists may also play role
American College of Chest Physicians	2021	HP	• MDM defined as pulmonologists, chest radiologists, and pathologists with sometimes rheumatologists, occupational medicine • MDM should be performed in cases in which a high confidence diagnosis cannot be established (weak recommendation, very low-quality evidence) • Cases with biopsy require MDM to confirm diagnosis

Definition of abbreviations: CTD-ILD = connective tissue disease-associated interstitial lung disease; HP = hypersensitivity pneumonitis; ILD = interstitial lung disease; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; MDM = multidisciplinary meeting.

Soru 6. Radyolojik Patolojik Genetik moleküler sınıflama uygun mu?

Farklı fibrotik interstisyel pnömoni türleriyle ilişkili **tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler)**





- Teşekkürler

- nururer@gmail.com