



Foliküler bronşiyolit: çocuklarda nadir bir hastalık

Follicular bronchiolitis: a rare disease in children

Esra Toprak Kanık¹, Özge Yılmaz¹, Ahmet Türkeli¹, Şebnem Şahin², Hasan Yüksel¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Özet

Foliküler bronşiyolit (FB), benign ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. Küçük havayollarında peribronşiyal alanlarda lenfoplazmoselüler infiltrasyon ve hiperplastik foliküllerle belirlenir. Çocuklarda kronik öksürük, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, ilerleyici dispne olduğu durumlarda foliküler bronşiyolit düşünülmelidir. Tanı akciğer biyopsisi ile desteklenmelidir. Sekiz yaşında kız hasta hastanemize devam eden öksürük ve hırıltı yakınmaları ile başvurdu. Akciğerde dinlemekle yaygın iki taraflı ral ve ronküsleri olan hastanın, akciğer grafisinde retiküloglandüler görünüm saptandı. Yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisinde iki taraflı yaygın septal kalınlaşmalar, retikülonodüler görünüm, yer yer bronşiektazi, bronşiolektazi ve peribronşiyal kalınlaşmalar saptandı. Yapılan akciğer biyopsisinde foliküler bronşiyolit tanısı aldı. Metil prednizolon tedavisinden sonra hastamızın belirtilerinde ve klinik bulgularında gerileme gözlemlendi. Bu olgu kronik bronşiyal obstrüksiyon kliniği ile başvuran ve standart tedavilere yanıtız çocuklarda, nadir görülen interstisyel akciğer hastalıklarının da düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacı ile sunulmuştur. (Türk Ped Arş 2014; 49: 344-7)

Anahtar Kelimeler: Çocuk, foliküler bronşiyolit, interstisyel akciğer hastalığı

Abstract

Follicular bronchiolitis (FB) is a benign progressive lung disease. It is characterized with lymphoplasmocellular infiltration and hyperplastic follicles in the peribronchial areas in the small airways. Follicular bronchiolitis should be considered in cases where chronic cough, recurrent upper respiratory tract infections and progressive dyspnea are observed in children. The diagnosis should be supported by lung biopsy. A 8-year old female patient presented to our hospital with complaints including continuing cough and wheezing. Bilateral extensive rales and rhonchi in the lungs were heard on auscultation and lung graphy revealed reticuloglandular appearance. Bilateral extensive septal thickenings, reticulonodular appearance, patchy bronchiectasis, bronchiolectasis and peribronchial thickenings were found on high-resolution thoracic computerized tomography. A diagnosis of follicular bronchiolitis was made as a result of lung biopsy. Improvement was observed in the complaints and findings of our patient after methylprednisolone treatment. This patient was presented to emphasize rare interstitial lung diseases should also be considered in children who present with a clinical picture of chronic bronchial obstruction and do not respond to standard treatment. (Türk Ped Arş 2014; 49: 344-7)

Key words: Child, follicular bronchiolitis, interstitial lung disease

Giriş

Foliküler bronşiyolit (FB) oldukça nadir görülen benign bir lenfoproliferatif akciğer hastalığıdır. Hastalıkta, bronşlarla ilişkili lenf dokunun (BALT) antijenik uyarımı sonucu oluşan hiperplazi ile belirgin bir histopatolojik durum söz konusudur (1). Sıklıkla, bağ dokusu hastalıkları, immün yetersizlikler, aşırı duyarlılık bo-

zuklukları ve enfeksiyon gibi özgül olmayan durumlara ikincil olarak ortaya çıkar (2, 3). Ancak çocuklarda nadir de olsa birincil FB olguları bildirilmiştir (4).

Foliküler bronşiyolitin histopatolojisi peribronşiyoler daha belirgin olmak üzere alveoler interstisyuma da nadiren uzanan lenfosit infiltrasyonu ile belirlenir (5). Bronş epitelinde lenfosit infiltrasyonu olmasına karşın

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Esra Toprak Kanık, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi, Manisa, Türkiye. E-posta / E-mail: toprakesra@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 14.10.2012 **Kabul Tarihi / Accepted:** 16.01.2013

©Telif Hakkı 2014 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI:10.5152/tpa.2014.306

lenfositik interstisyel pnömonide görülen aşırı alveoler septal infiltrasyon gözlenmez. Olguların yaklaşık yarısında bronşiyal lümeninde nötrofilik eksüda vardır (3). Ayrıca küçük organize pnömoni odakları gibi ikincil değişiklikler gözlenebilir (2).

Burada, sekiz yaşında konvansiyonel tedaviye karşın devam eden yakınmaları ve akciğer parankim bulguları olan, akciğer biyopsisi ile birincil foliküler bronşiyolit tanısı alan ve izleminde ağır nazal polipozis gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Sekiz yaşında kız hasta hastanemize bir yaşından bu yana devam eden öksürük ve hırıltılı solunum yakınmaları ile başvurdu. Üç yaşında geceleri artan, egzersiz ile değişiklik göstermeyen öksürük yakınmalarının da olması nedeniyle üç yıl boyunca "konvansiyonel" tedavi yanında gastroözofageal reflü tedavisi uygulandığı, ancak öksürük yakınmasında bir gerileme olmadığı belirtildi. Başka sağlık kuruluşlarında aralıklı olarak astım tanısı ile inhale steroid tedavisi alan olgunun ailesinde atopi veya astım öyküsü belirtilmedi. Fizik bakışında, gelişimi normal sınırlarda, akciğerde dinlemekle iki taraflı yaygın ince raller, ekspiryum uzunluğu ve ronküsler vardı. Diğer sistem bakıları olağan idi.

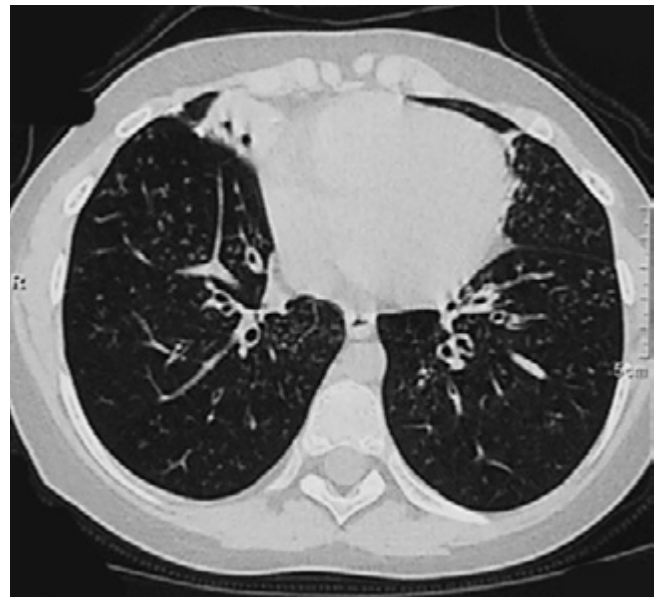
Akciğer grafisinde orta ve alt zonlarda daha belirgin olmak üzere interstisyel görünüm gözlemlendi (Resim 1). Aralıklı kan tetkiklerinde anemi, lökositoz, lökopeni saptanmadı. Kan biyokimyasında karaciğer ve böbrek işlev testleri normal bulundu. Hastane yatışı yapılarak nebülize steroid, kısa etkili bronkodilatör ile birlikte sistemik steroid başlandı. Tedaviye karşın akciğer oskültasyonunda ince ralleri süren hastanın serum immünglobülin düzeyleri normal bulundu. Ter testi 37 mmol/Lt ve tekrarında 32 mmol/Lt idi. Mukosilyer transport zamanı normal saptandı. Tüberkülin deri testi normal bulundu. Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisinde (HRCT), iki taraflı yaygın septal kalınlaşmalar, retikülnodüler görünüm, yer yer bronşiektazi, bronşiyolektazi ve peribronşiyal kalınlaşmalar saptandı (Resim 2).

Solunum işlev testinde FVC %58, FEV₁ %59, PEF %59 olup restriktif patern ile uyumlu idi. İnterstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile yapılan fleksibl fiberoptik bronkoskopide anatomik anomali gözlenmedi ve bronkoalveoler yıkama sıvısında mikroskopi normal, CD4/CD8 oranı 0,93 bulundu. Bu bulgular ile açık akciğer biyopsisi yapılan hastanın patolojik incelemesinde peribronşiyal lenfoid infiltrasyon, lenfoid foliküller gözlenmiş olup FB ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 3a ve b).

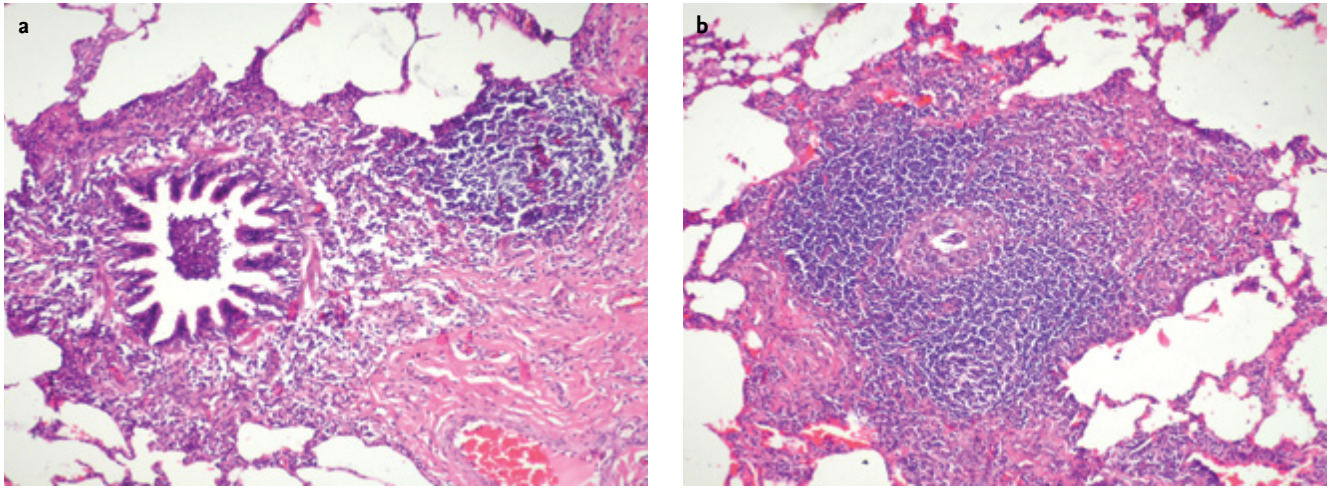
Foliküler bronşiyolit etiolojisinde görülen patolojiler açısından bakılan ANA negatif, anti-ds-DNA negatif, p-ANCA (perinuclear type anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) ve C-ANCA (cytoplasmic type anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) negatif, serum C3: 138 mg/dL (normal), C4: 8,9 mg/dL (normal), alfa-1-Antitripsin 174 mg/dL (normal), HIV (insan immün yetersizlik virüsü) serolojisi (AntiHIV) negatif saptandı. Bu sonuçlar ile birincil FB tanısı konulan hastaya önce 1,5 mg/kg/gün'den (15 gün), ardından 1 mg/kg/gün'den (15 gün) metilprednizolon başlanması ve sonrasında azaltılarak kesilmesi planlandı. İzleminde hastanın belirtilerinde ve klinik bulgularında gerileme gözlemlendi. Steroid tedavisinin altıncı ayından sonra bakılan solunum işlev testinde, FVC %80 FEV₁ 64 PEF %97 bulundu. Eş zamanlı



Resim 1. Akciğer grafisinde interstisyel görünüm



Resim 2. Toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide yer yer bronşiektazi ve atelektazi alanları



Resim 3a, b. Biyopsi örneklerinde peribronşiyal lenfosit infiltrasyonu ve lenfoid foliküler alanlar

bakılan Toraks HRCT'de iki taraflı yer yer peribronşiyoller kalınlaşmalar, atelektatik alanlar ve bronşiektazik değişikliklerin devam ettiği görüldü. Hasta halen inhale steroid tedavisi ile izlenmektedir. İzleminin beşinci yılında azalmakla beraber klinik bulguları devam etmektedir. Etiolojide yer alabilecek herhangi başka bir hastalık gelişmemiştir. Ancak izleminin üçüncü yılında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen nazal obstrüksiyon ile iki taraflı nazal polipoz saptanmıştır. Önce topikal sonra sistemik steroid tedavisine dirençli olup cerrahi rezeksiyon gerektirmiştir. Bu olgu sunumunun hazırlanması için hastanın annesinden onam alınmıştır.

Tartışma

Bu olgu sunumunda, sekiz yaşında tedaviye karşın devam eden yakınmaları ve akciğer parankim bulguları nedeni ile yapılan açık akciğer biyopsisinde birincil FB tanısı alan ve izleminde ağır nazal polipoz gelişen olgu sunulmuştur. Foliküler bronşiyolit ile nazal polipoz birlikteliği daha önce bildirilmemiştir.

Daha sık olarak erişkinlerde gözlenen FB, sıklıkla öksürük, ilerleyici nefes darlığı ve yineleyen pnömoni ile başvuran hastalarda görülür (1, 2, 6). Sıklıkla bağ doku hastalıkları, özgül olmayan enfeksiyonlar, immün yetersizlikler, özellikle edinsel bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS), sık değişken immün yetersizlik sendromu, IgA eksikliği ve aşırı duyarlılık gibi durumlara ikincil olarak ortaya çıkar. Birincil olgular özellikle çocukluk çağında nadirdir (1, 4, 5). Olgumuz, kronik öksürük ile başvurusu, akciğer oskültasyonunda ince raller olması nedeni ile klasik FB ile uyumluluk göstermektedir. Etioloji açısından bakılan viral göstergeler ve otoantikörler negatif, immünglobülin düzeyleri ve lenfosit paneli normal olarak bulunmuştur. Beş yıllık izleminde

de etiolojide yer alabilecek herhangi bir hastalık gelişmemiştir. Foliküler bronşiyolit, bronşlarla ilişkili lenfoid dokunun hiperplazisi, pulmoner lenfoid hiperplazi olarak kabul edilir. Bölgesel bir antijene immünolojik cevap olarak lenfositler çoğalır. Ancak her zaman aynı antijene maruziyet sonrası foliküler bronşiyolit gelişmez. Bu nedenle antijenik uyarı teorisi FB'nin patojenezini açıklamakta yetersizdir. Lenfosit artışına neden olan immünolojik bir bozukluk olduğu da düşünülmektedir (7). Bol peribronşiyal lenfoid foliküllerden oluşur. Lenfoid foliküller bronşiyoller ile pulmoner arterler arasında yer alabilir ve havayoluna bası yapabilir. Foliküler bronşiyolitte sıklıkla bronşiektazi, bronşiolektazi, bronşiyoller fibroz veya organize pnömoni gibi ikincil lezyonlar gelişir (2, 8).

Foliküler bronşiyolitte işlev testleri tıkayıcı, restriktif, miks patern veya normal sonuçlar gösterebilir (2, 9). Foliküler bronşiyolitli iki olgu sunumunu içeren bir yayında, olguların solunum işlev testlerinde tıkayıcı patern gözlenmiştir (10). Olgumuzun ilk başvurusunda solunum işlev testleri FEV₁ %59 FVC %58 PEF %59 iken restriktif solunum işlev testi bulguları ile uyumluydu, izleminin altıncı ayında FEV₁ %64 FCV %80 PEF %97 olarak devam etmekteydi.

Akciğer yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları FB'nin tanısında belirgin olarak bronşiyal opasiteler, peribronşiyal nodüller, bronşiektazi, akciğer havalanmasında azalma gösterir (9, 11). Daha önce, 12 FB'li hastayı içeren bir çalışmada, hastaların yarısında peribronşiyal nodüller, tüm hastalarda iki taraflı sentri-lobüler infiltrasyon saptanmıştır. Buzlu cam görünümü %75'inde gözlenmiştir (2). Başka bir FB'li olgu sunumunda, beş yaşında kız hastanın toraks HRCT'nde sentrilobuler nodüler dağılımı belirgin olan peribronşiy-

yal nodüller de gözlenmiştir (12). Olgumuzda bu veriler ile uyumlu olarak başvuruda her iki akciğer bazallerinde daha belirgin peribronşiyal kalınlaşmalar, yaygın küçük nodüller, bronşiektazi ve bronşiolektaziler saptandı.

Foliküler bronşiyolitli hastalar tipik olarak iyi seyire sahiptir (2). İki FB'li Türk hastanın tartışıldığı bir yayında, hastaların belirtilerinde ve akciğer HRCT bulgularında gerileme olduğu bildirilmiştir (10). Ancak bir çalışmada 30 yaş altındaki hastalarda ilerleyici hastalık eğilimi saptanmıştır (2). Aynı zamanda beş yaşında FB'li bir çocuk olgu sunumunda sistemik steroid tedavisi ile bulgularında gerileme olmadığı ve immünsüpresif tedavi gereksinimi doğduğu bildirilmiştir (13). Olgumuzun izleminde bulgularında gerileme olmakla beraber altı ay sonra çekilen kontrol toraks HRCT'sinde, akciğerin bazal kısımlarında daha fazla olmak üzere peribronşiyal kalınlaşmalar, yer yer bronşiektaziler saptandı ve ilerleme olarak değerlendirildi.

Lenfoid dokunun hiperplazisi ile belirgin olan foliküler bronşiyolit ve nazal polipozis birlikteliği daha önce bildirilmemiştir. Olgumuzun izleminde bölgesel ve sistemik tedaviye yanıtız olup cerrahi gerektiren nazal polipozis gelişmiş olması sık beklenen bir bulgu değildir. Nazal polipozis etiolojisinde yer alabilecek alerjen duyarlılığı, kistik fibroz, birincil siliyer diskinezi ve aspirin duyarlılığı saptanmamıştır. Bu birlikteliğin patojenezi ile ilgili bildirilmiş bir bildiri olmamakla birlikte nazal polipozis oluşumunda Treg'lerde azalma ile beraber TGF- β (transforming growth faktör beta) yolağında da düşüklük vardır (14). Bu durum FB'deki lenfoid hiperplazide de rol oynayabilir ve iki hastalığın birlikteliğini açıklamakta etkili olabilir.

Sonuç olarak, tedaviye karşın devam eden öksürük, dispnesi olan, akciğer oskültasyonunda parankimal bulguları gerilemeyen ve görüntüleme yöntemleri akciğerde retikülo-nodüler lezyonların varlığına işaret eden olgularda birincil foliküler bronşiyolit akla gelmelidir. Bu hastalar, daha önce bildirilmemiş olmasına karşın, bizim olgumuzun bulguları göz önüne alınarak, nazal polipozis gelişimi açısından izlenmelidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.Y.; Denetleme - H.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.T.K., A.T., Ş.Ş.; Yazıyı yazan - E.T.K., Ö.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients' parents.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.Y.; Supervision - H.Y.; Data Collection and/or Processing - E.T.K., A.T., Ş.Ş.; Writer - E.T.K., Ö.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Travis WD, GalvinJR. Nonneoplastic pulmonary lymphoid lesions. *Torax* 2001; 56: 964-71.
2. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985; 16: 700-6. [CrossRef]
3. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, et al. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic finding. *Radiology* 1999; 212: 637-42. [CrossRef]
4. Kinane BT, Mansell AL, Zwerdling RG, Lapey A, Shannon DC. Follicular bronchitis in the pediatric population. *Chest* 1993; 104: 1183-6. [CrossRef]
5. Nicholson AG, Kim H, Corrin B, et al. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns. *Histopathology* 1998; 33: 203-11. [CrossRef]
6. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology* 1995; 26: 405-12. [CrossRef]
7. Kradin RL, Mark EJ. Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum Pathol* 1983; 14: 857-67. [CrossRef]
8. Kinane BT, Mansell AL, Zwerdling RG, Lapey A, Shannon DC. Follicular bronchitis in the pediatric population. *Chest* 1993; 104: 1183-6. [CrossRef]
9. Reitter P, Fötter R, Lindbichler F, et al. HRCT features in a 5-years-old child with follicular bronchiolitis. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 877-9. [CrossRef]
10. Benesh M, Kurz H, Eber E, et al. Clinical and histopathological findings in two Turkish children with follicular bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 223-6. [CrossRef]
11. Wells AU. Computed tomographic imaging of bronchiolar disorders. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 85-92. [CrossRef]
12. Dai Y, Lin L, Tang H, Jiang K. Follicular bronchiolitis in a child. *World J Pediatr* 2011; 7: 176-8. [CrossRef]
13. Reittner P, Fötter R, Lindbichler F, et al. HRCT features in a 5-years old child with follicular bronchiolitis. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 877-9. [CrossRef]
14. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 728-32. [CrossRef]