

İPF, PPFE ve PPF Tanısında Radyolojik Bulgular

Radiological Findings in the Diagnosis of IPF, PPFE, and PPF

Aslı Tanrıvermiş Sayıt^{ID}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Radyolojik ve histopatolojik paterne göre İdiyopatik Pulmoner Fibrozis tanısının bilinmesi
- Olağan interstisyel pnömonin yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulgularının bilinmesi
- Plöroparankimal fibroelastozisin radyolojik tanı kriterlerinin bilinmesi
- Progresif pulmoner fibrozis tanı kriterlerinin bilinmesi

Tanrıvermiş Sayıt A. Radiological Findings in the Diagnosis of IPF, PPFE, and PPF. *Trd Sem* 2024;12(1):15-28.

Öz

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), majör idiyopatik interstisyel pnömoniler arasında sınıflandırılır. İPF'nin radyolojik paterni olağan interstisyel pnömonidir (OİP). İPF tanısını koyabilmek için OİP paternine neden olabilecek diğer hastalıkları dışlamak gerekir. Plöroparankimal fibroelastozis, nadir görülen fibrotik interstisyel akciğer hastalığıdır. Esas olarak üst lobları, visseral plevra ve subplevral parankimi tutmaya eğilimli olup progrese olarak tüm akciğerde tutabilir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte olguların çoğu idiyopatik, daha az kısmı ailevi ve sekonder nedenlere bağlıdır. Özellikle aile öyküsü olanlarda, genç, kadın hastalarda ve alt loblarda OİP paterni olanlarda kötü prognozludur. Progresif pulmoner fibrozis (PPF), İPF dışında bilinen ya da bilinmeyen nedenlerle, interstisyel akciğer hastalığı olan ve radyolojik olarak pulmoner fibrozis gösteren olgularda, son bir yıl içinde, solunum semptomlarında kötüleşme, fonksiyonel bozulma ve radyolojik progresyon olarak tanımlanan üç kriterden en az ikisinin varlığı olarak kabul edilmektedir. Biz bu makalede PPF ve plöroparankimal fibroelastozis tanımını, tanı kriterlerini ve ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 İPF tanı rehberine göre İPF'ye yaklaşımı sunmayı ve tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner fibrozis, plöroparankimal fibroelastozis, idiyopatik, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

✉ Aslı Tanrıvermiş Sayıt • draslitannrivermissayit@gmail.com

Geliş Tarihi: 13.01.2024 • Kabul Tarihi: 18.03.2024



ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is classified among the major idiopathic interstitial pneumonias. The radiological pattern of IPF is the usual interstitial pneumonia. In order to diagnose IPF, it is necessary to exclude other diseases that may cause the usual interstitial pneumonia pattern. Pleuroparenchymal fibroelastosis is a rare fibrotic interstitial lung disease. Pleuroparenchymal fibroelastosis mainly tends to involve the upper lobes, visceral pleura and subpleural parenchyma, and as it progresses, it can involve the entire lung. Although the etiology is not fully known, most of the cases are idiopathic, a smaller number are due to familial and secondary causes. It has a poor prognosis, especially in those with a family history, in young, female patients, and in those with the usual interstitial pneumonia pattern in the lower lobes. In cases with interstitial lung disease and radiologically showing pulmonary fibrosis for known or unknown reasons other than IPF, the presence of at least two of the three criteria defined as worsening of respiratory symptoms, functional deterioration and radiological progression within the last year is considered progressive pulmonary fibrosis (PPF). In this article, we aimed to present and discuss the definition of PPF and pleuroparenchymal fibroelastosis, diagnostic criteria, and the approach to IPF according to the ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 IPF diagnostic guide.

Keywords: Pulmonary fibrosis, pleuroparenchymal fibroelastosis, idiopathic, high resolution computed tomography

GİRİŞ

İntersitisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğer parankiminde değişik derecelerde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmayan neden olan akut ya da kronik seyirli bir grup hastalıktır. İAH'ler, bilinen nedenlere bağlı hastalıklar, idiopatik intersitisyel pnömoniler (İİP), granülo-matöz hastalıklar ve diğerleri olarak sınıflandırılmaktadır. İİP'ler ATS/ERS'nin 2013 yılında yapılan sınıflandırmasına göre majör İİP, nadir İİP ve sınıflandırılmayan olarak 3 ana gruba ayrılmıştır. İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), majör idiopatik İİP'ler grubunda, idiopatik plöroparankimal fibroelastosis (PPFE) ise nadir görülen İİP'ler grubunda yer almaktadır.

İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS

İdiopatik pulmoner fibrozis, olağan intersitisyel pnömoninin (OİP) radyolojik ve histolojik özellikleriyle karakterize nedeni bilinmeyen, fibrotik kronik bir İAH'dir [1]. İPF, aslında idiopatik OİP'dir. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte hastalığın gelişiminde bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında genetik mutasyonlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara içilmesi, çevresel ya da mesleki maruziyet, kronik mik-

roaspirasyon, viral ya da bakteriyel enfeksiyonlar sayılabilir [2]. Sıklıkla 6. ve 7. dekatta görülmekte olup yaş ile beraber prevelansı artmaktadır. Erkeklerde ve sigara içenlerde ya da eski sigara kullanıcılarında prevelansı yüksektir. Hastaların çoğunda 20 paket/yıldan fazla sigara öyküsü vardır. Ana semptomları progresif dispne ve kuru öksürük olup non-spesifiktir. En sık saptanan fizik muayene bulguları alt zonlarda bilateral inspiratuar raller ve çomak parmağıdır. Solunum fonksiyon testleri restriktif patern ve azalmış diffüzyon kapasitesi ile karakterizedir. Ayrıca egzersiz performansında azalma, istirahatte ya da egzersiz sırasında hipoksemi görülebilir [3].

Tanı Kriterleri

İntersitisyel akciğer hastalıklarının teşhisinde hasta odaklı bir yaklaşım temel alınmalıdır. Tanıda öncelikle ayrıntılı öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı, non-invaziv ve gereklilik halinde invaziv olmak üzere tanı yöntemlerine doğru bir yol izlenmelidir. **Nedeni bilinen İAH'ler ekarte edildikten sonra İPF tanısı yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve histopatolojik patern kombinasyonuna göre yapılmalıdır. İPF'nin en güncel tanı algoritması ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 İPF tanı rehberinde bildirilmiştir (Tablo 1) [4].** Bu rehber göre OİP

Tablo 1. Radyolojik ve histopatolojik paterne göre İPF tanısı

Klinik olarak İPF şüphesi	Histopatolojik patern			
	OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP ya da biyopsi yok	Alternatif tanı
YRBT paterni	OİP	İPF	İPF	İPF değil
	Olası OİP	İPF	İPF (olası)*	İPF değil
	Belirsiz	İPF	İPF (olası)*	İPF değil
	Alternatif tanı	İPF (olası)	Belirsiz**	İPF değil

YRBT, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; OİP, olağan intersitisyel pnömoni; İPF, idiyopatik pulmoner fibrozis; BAL, bronkoalveolar lavaj.

Klinik olarak İPF şüphesi: Akciğer grafisi ya da BT'de açıklanamayan bilateral pulmoner fibrozis paterni ve bibaziller inspiratuar ralleri olan >60 yaş üzerinde hasta olarak tanımlanır. Orta yaşlı yetişkinler (40 ve 60 yaş), özellikle ailesel pulmoner fibrozisi düşündüren özelliklere sahip hastalarda, nadiren benzer klinik özelliklerle başvurulabilir.

*Aşağıdaki özelliklerden herhangi biri mevcut olduğunda İPF olası tanıdır:

1) 50 yaşında erkek veya 60 yaşında kadın hastada orta ile ciddi traksiyon bronşiektazisi ve/veya bronşiolektazisi (Ligulada dahil olmak üzere ≥ 4 lobda hafif traksiyon bronşiektazi/bronşiolektazisi ya da ≥ 2 lobda orta ya da ciddi traksiyon bronşiektazi/bronşiolektazisi)

2) 70 yaşın üzerindeki hastada YRBT'de %30'dan fazla retikülasyon

3) BAL sıvısında artan nötrofiller ve/veya lenfositöz yokluğu

4) Multidisipliner yaklaşım ile İPF tanısının konulması

** İPF için belirsiz; 1) Yeterli biyopsi olmadan belirsiz kalır ve 2) yeterli bir biyopsi ile multidisipliner tartışma ve/veya ek konsültasyondan sonra daha spesifik bir tanı olarak yeniden sınıflandırılabilir.

ve olası OİP'yi karakterize eden kriterler gözden geçirilmiş ve doğrulanmıştır. Biyopsi ile yapılan OİP tanısı, aşağıdaki kombinasyonlara dayanır:

1. Yapısal bozulma (yani, destrüktif skar ve/veya bal peteği görünümü) ile birlikte yamalı yoğun fibrozis,
2. Subplevral ve paraseptal akciğer parankimi için bir tercih,
3. Fibroblast odakları,
4. Alternatif bir teşhis öneren özelliklerin olmaması.

Tüm bu özellikler mevcut olduğunda, güvenle bir OİP modeli oluşturulabilir. "Probable-(olası OİP)" ise alternatif bir tanı önerecek özelliklerin yokluğunda bu bulguların bazılarının mevcut olduğu biyopsileri ifade eder [4].

Radyolojik Bulgular

İdiyopatik pulmoner fibrozisde görülen tipik bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına OİP paterni denir. ATS/ERS/JRS/ALAT 2022

kılavuzuna göre İPF tanısında (a) OİP, (b) muhtemel OİP, (c) belirsiz OİP ve (d) alternatif tanı olmak üzere 4 tanısal antite önermiştir (Tablo 2). **İPF tanısını koyabilmek için OİP paternine neden olabilecek diğer İİP, otoimmün hastalıkları, ilaçlar, mesleki ve çevresel maruziyetlerin dışlanması gerekir.** YRBT'de tipik OİP veya olası OİP paterniyle beraber OİP'nin diğer muhtemel sebepleri ekarte edilirse multidisipliner yaklaşımla biyopsiye gerek kalmaksızın klinik olarak İPF tanısı konabilir (Resim 1). OİP paternine sahip olan ancak bu patern ile ilişkili hastalık ya da maruziyet varlığında hastaya İPF tanısı konulamaz [4].

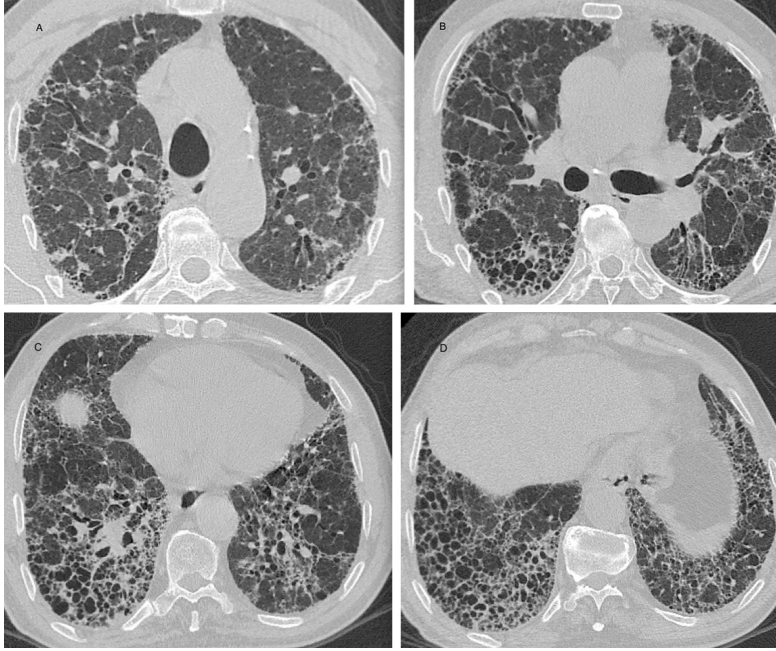
Olağan intersitisyel pnömoninin radyolojik tanısında YRBT kriterleri tanımlanmıştır. Bunlar (1) bazal ve subplevral predominansi, (2) retiküler patern, (3) traksiyon bronşiektazinin eşlik ettiği ya da etmediği bal peteği, (4) OİP paterni ile tutarsız bulguların olmamasıdır [1].

Akciğer fibrozisi, traksiyon bronşiektazisi/bronşiolektazisi ve/veya bal peteği tanımlandığında rahatlıkla söylenebilir. Bal peteği, OİP paterninde tipik olarak bazal ve periferik ağır-

Tablo 2. İdiyopatik pulmoner fibroziste yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi paternleri (2022 rehberi)

OİP	Olası OİP	Belirsiz OİP	Alternatif tanıyı düşündüren BT bulguları
Dağılım	• Subplevral ve bazal ağırlıklı • Sıklıkla heterojen dağılım (normal akciğer alanları arasında retikülasyon ve traksiyon bronşiektazisi/bronşiolektazisi) • Nadiren diffüz • Asimetrik olabilir	• Diffüz dağılım (subplevral ağırlıklı olmayacak)	• Subplevral korunma ile birlikte peribronkovasküler ağırlıklı dağılım (NSIP düşünülmeli) • Perilenfatik dağılım (sarkoidozu düşünülmeli) • Üst ya da orta zon (fibrotik HP, sarkoidoz, BDH ile ilişkili İAH) • Subplevral korunma (NSIP ya da sigara ile ilişkili İP)
YRBT bulguları	• Bal peteği +/- traksiyon bronşiektazisi/bronşiolektazisi • İnterlobüller septalarda irregüler kalınlaşma • Sıklıkla retiküler paten ve hafif buzlu cam dansitesi ile süperpoze • Pulmoner ossifikasyon olabilir	• Retiküler patern ± traksiyon bronşiektazisi/bronşiolektazisi • Hafif buzlu cam dansitesi olabilir • Subplevral alanlar korunmaz	• Akciğer fibrozisinin BT bulguları spesifik bir etiyolojiyi düşündürmeyecek • Akciğer bulguları - Kist (LAM, PLHH, LİP, DİP) - Mozaik atenuasyon ya da 3 dansite işareti (HP düşündürmeli) - Predominant buzlu cam dansitesi (HP, sigara ile ilişkili hastalıklar, ilaç toksisitesi, fibrozisin akut alevlenmesi) - Belirgin sentrilobüller mikronodüller (HP ya da sigara ile ilişkili hastalıklar) - Nodüller (sarkoidozu düşündürmeli) - Konsolidasyon (organize pnömoni, vb. düşündürmeli) • Mediasten bulguları - Plevral plaklar (asbestozisi düşündürmeli) - Dilate özefagus (BDH düşündürmeli)

YRBT, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; OİP, olağan interstisyel pnömoni; BT, bilgisayarlı tomografi; NSIP, non-spesifik interstisyel pnömoni; HP, hipersensitivite pnömonisi, BDH, bağ doku hastalıkları; İAH, interstisyel akciğer hastalıkları; İP, interstisyel pnömoni; LAM, lenfanjoleiomyomatosis; PLHH, lenfanjoleiomyomatosis; LİP, lenfositik interstisyel pnömoni; DİP, deskuamatif interstisyel pnömoni.



Resim 1. (A-D) Yetmiş bir yaşında erkek hasta, aksiyel YRBT’de alt loblarda ve periferik alanlarda daha belirgin interlobar septal kalınlaşmalar, traksiyon bronşiektazileri ve bal peteği ile uyumlu kistler izlenmektedir. Bulgular OİP paterni ile uyumludur. OİP paternine neden olabilecek diğer hastalıklar ekarte edildiği için hasta İPF tanısı aldı. YRBT, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; OİP, olağan intersitisyel pnömoni.

lıklıdır. Bal peteği radyolojik olarak “küme yapmış kistik hava boşlukları ve iyi tanımlanmış duvarlarla çevrili tipik olarak 10 mm’nin altındaki kistler” olarak tanımlanmaktadır. Patolojik olarak ise “çeşitli akciğer hastalıklarının geç evresini temsil eden, kalın fibröz duvarlara sahip çok sayıda kistik hava boşluğu içeren, asiner yapının tamamen kaybolduğu, harap olmuş fibrotik akciğer dokusu” olarak tanımlanır [5]. Bal peteği ile traksiyon bronşiektazileri, kistik akciğer hastalıkları ve sentrilobüler amfizem karışabilmektedir. Bunun için ince kesit aksiyel imajlarda dilate hava yollarını takip etmek gerekir. Bal peteğinde kistler kalın duvarlı, subplevral ve göğüs duvarına paralel seyirlidir. Amfizemde ise tipik olarak ince duvarlı olup göğüs duvarından daha uzakta olmaya eğilimlidir [1].

Traksiyon bronşiektazisi ve bronşiolektazisi, sırasıyla non-uniform bronşial ve bronşiole dilatasyondur. Dilate hava yolları kist (bronş) ya da mikrokist (akciğer periferinde bronşiol) olarak izlenir. İPF’de traksiyon bronşiektazisi,

bronşiole proliferasyona sekonder gelişir. Son dönemde yapılan çalışmalarda traksiyon bronşiektazileri ve bal peteğinin bronşiole displastik proliferasyonun, sonucu olduğu öne sürülmektedir [6, 7].

Buzlu cam dansiteleri yaygın bulgu değildir ve ince retiküler patern ile süperimpoze edilir.

Mediastinel ve hiler lenf nodlarında büyüme %70-86 oranında görülür ve tipik olarak 15 mm’den küçüktür [3].

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi- de kesin OİP tanısı konursa histopatolojik tanıya gerek yoktur. Radyolojik olarak olası OİP paterni olan hastalarda, uygun klinik ortamda (örneğin; 60 yaşında, erkek, sigara içen) akciğer biyopsisi ile onaylanmadan multidisipliner yaklaşım ile İPF tanısı konabilir. Ayrıca olası OİP’nin histopatolojik paterni ile birlikte alternatif bir tanıyı düşündüren bir YRBT paterni varlığında eski rehberdeki olgular İPF olarak kabul edilmezken yeni rehberde İPF için belirsiz olarak kabul edilmektedir.

Belirsiz OİP veya alternatif tanı düşünüyorsa hastalara bronkoalveolar lavaj ve transbronşial akciğer kriyobiyopsi ya da alternatif olarak cerrahi akciğer biyopsisi yapılarak sonuca göre multidisipliner bir yaklaşımla tanı konulabilir [4].

Ayırıcı Tanı

OİP paterni, İPF dışında kronik hipersensitivite pnömonisi (HP), bağ doku hastalıkları, ilaç akciğeri ve asbest maruziyetinde de görülebilir. Bu nedenle YRBT’de OİP paterni saptanan hastada etiyolojide diğer nedenler dışlandıktan sonra İPF tanısı konulur. İPF’nin ayırıcı tanısında non-spesifik intersitisyel pnömoni (NSİP), kronik HP ve sarkoidoza bağlı fibrozis yer almaktadır. NSİP’de tipik YRBT bulguları, bazal ve periferik ağırlıklı buzlu cam dansiteleri, retiküler dansitelerin ve bal peteğinin olmaması ya da hafif olması ve subplevral akciğer alanlarının görece korunmasıdır. NSİP’de tutulum daha homojendir [2]. Toraks BT ile İPF tanısının sensitivitesi %63, spesifitesi %70, NSİP tanısının sensitivitesi %70, spesifitesi %63’tür [8]. YRBT’de buzlu cam dansitesinin baskın olması NSİP, retikülasyonun baskın olması İPF’yi düşündürmektir [2]. Kronik HP’de üst ve orta zon hakimiyeti vardır. Toraks BT’de yaygın buzlu cam dansiteleri, mikronodüller, mozaik perfüzyon ve hava hapsi izlenir. Bal peteği nispeten azdır. Sarkoidoza bağlı fibrozis, İPF’nin tersine üst loblarda ve parahiler alanlardadır. Ayrıca parahiler konglomere kitleler, perilenfatik nodüller, traksiyon bronşiektazileri ve bal peteği saptanabilir.

Komplikasyonlar

İdiyopatik pulmoner fibroziste, fibrozisin ilerlemesi akut alevlenme, akciğer kanseri, enfeksiyonlar, pnömotoraks ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir. İPF’de akciğer kanser riski normal popülasyona göre 5 kat daha fazladır. En sık görülen akciğer kanser tipleri squamöz hücreli

kanser ve adenokanserdir. Akciğer kanseri tipik olarak bazallerde ve fibrotik alanlarda olmaya eğilimlidir. İPF hastalarında nodül saptanması durumunda takip oldukça önemlidir. Çapı 8 mm’den küçük nodüllerde 3-6 ay aralıklar ile takip yapılmalıdır. Progrese olursa pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT önerilmektedir. Çapı 8 mm olan nodüllerde PET/BT önerilmekte olup florodeoksiglukoz tutulumu olursa transtorasik ince iğne akciğer biyopsisi ya da endobronşial ultrasonografi ile transbronşial iğne biyopsisi yapılmalıdır. Çapı 8 mm’den büyük nodüllerde multidisipliner olarak hastaya göre yaklaşımda bulunulmalıdır [9].

İdiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında, fibrozis bulgularında giderek artış ile karakterize, yavaş ve hızlı progresyon görülebilir. Respiratuvar semptomlarda giderek kötüleşme ile birlikte YRBT’de yeni gelişen opasitelerin varlığında İPF’nin akut alevlenmesi düşünülmelidir. Akut alevlenme hastalığının herhangi bir döneminde görülebilir [10].

Pnömotoraks bir diğer komplikasyon olup kötü prognozu gösterir. Pnömotoraks olan İPF hastalarında zorlu vital kapasite (FVC) düşük olduğu için YRBT’de hızlı bozulma görülmektedir. Akciğer parankiminin rijit olması nedeniyle tedaviye oldukça dirençlidir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis hastaları pnömoniye oldukça yatkındır. Esas olarak *Mycobacterium*, *Aspergillus* türleri ve pneumocystis jirovecii pnömonisi görülmektedir. Bu hastalar reaktivasyon tüberkülozu görülmesi açısından da oldukça risklidir.

Prognoz ve Tedavi

İdiyopatik pulmoner fibrozis kötü prognozlu olup sağkalım süresi semptomların başlanmasını takiben 3-5 yıl arasında değişmektedir. Tedavi hem farmakolojik (nintedanib veya pirfenidon) hem de farmakolojik olmayan (oksijen tedavisi ve/veya pulmoner rehabilitasyon) olmak üzere iki şekildedir. Mortalite riski yüksek olan hastalar tanı anında akciğer transplantasyonuna yönlendirilmelidir. Hastalar, hastalığın

ilerlemesi açısından her 3-6 ayda bir veya daha sık olarak değerlendirilmelidir. Akut alevlenmeler kortikosteroidlerle tedavi edilebilir [4].

Hastaların %30'unda pnömotoraks görülür. Nadiren spontan düzelir ve sıklıkla peristan hava kaçağına neden olur [15].

PLÖROPARANKİMAL FİBROELASTOZİS

Plöroparankimal fibroelastozis, esas olarak üst lobları tutan visseral plevra, subplevral parankim, intraalveolar ve septal yapıların progresif fibrozisi ile karakterize nadir görülen İİP'dir [11]. İlk olarak Amitani ve ark. [12] tarafından Japon literatüründe idiyopatik üst lob pulmoner fibrozisi olarak tanımlanmıştır. 2004 yılında Frankel ve ark. [13] tarafından "idiyopatik PPFE" olarak yeniden adlandırılmıştır. 2013 yılında İİP'lere yönelik yeni yapılan sınıflandırma ile idiyopatik lenfositik interstisyel pnömoni ile birlikte nadir görülen İİP'ler içerisinde sınıflandırılmıştır [14]. Olguların çoğu idiyopatik olmakla birlikte literatürde eşlik eden birçok hastalık bildirilmiştir (Tablo 3) [12, 13].

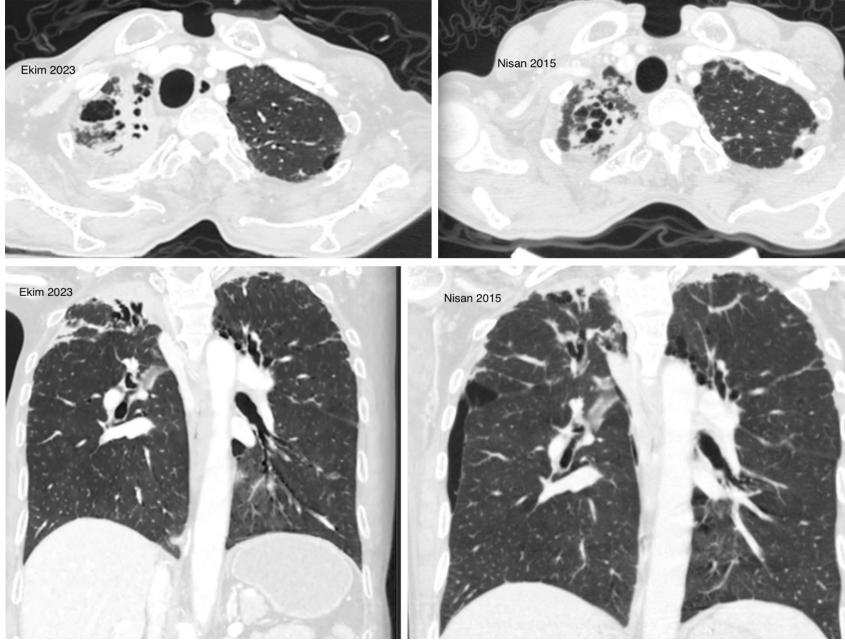
Gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. Üçüncü ve 6. dekatlarda pik yapmaktadır. Sigara kullanımı ile ilişkisi yoktur. Hastaların kliniği spesifik olmayıp sık görülen semptomlar arasında egzersiz dispnesi, plöretik göğüs ağrısı ve kronik öksürük yer almaktadır. Akciğer fonksiyon testinde FVC düşük olarak izlenir. Total akciğer kapasitesinde hafif azalma vardır.

Radyolojik Bulguları

Kesin tanı histopatolojik olmakla birlikte bazen mümkün olmamaktadır. Bazı hastalarda hızlı fibrozis gelişmesi ve tedavide akciğer transplantı gerekmesi nedeniyle tanı koymada radyolojik görüntüleme yöntemleri oldukça önemlidir [16]. Akciğer grafisinde erken dönemde bilateral apikal plevral kalınlaşma izlenebilir. Hastalık progrese oldukça pleuroparankimal kalınlaşma, üst lobda volüm kaybı, hiler yapılarda yukarıya doğru yer değiştirme ve göğüs anterior-posterior çapında azalma izlenir [16]. YRBT'de erken dönemde bilateral üst lob apikalde subplevral nodüller ve retiküler opasiteler izlenir. Hastalık progrese oldukça pleuroparankimal kalınlaşma, retikülasyon, septal kalınlaşma ve traksiyon bronşiektazileri gelişir (Resim 2). Hastalar sıklıkla zayıftır ve ileri dönemde platitoraks izlenebilir. Platitoraks, göğüs kafesinin deformitesi olup BT'de göğüs ön arka çapında azalma izlenir. Başlangıçta orta ve alt zonlar korunmakla birlikte zamanla bu alanlarda da tutulum meydana gelir. Son dönemde üst loblarda büyük kistler ve buller görülebilir [16]. Buna bağlı pnömotoraks ris-

Tablo 3. Plöroparankimal fibroelastozis ile ilişkili hastalıklar

Akciğer, kemik iliği ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen restriktif allograft sendromu
Fibrotik interstisyel akciğer hastalıkları (örneğin; olağan interstisyel pnömoni, hipersensitivite pnömonisi)
Kronik veya tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyon (örneğin; <i>Aspergillus</i> , non-tüberküloz mikobakteri)
Otoimmün veya bağ dokusu hastalığı (örneğin; skleroderma, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları)
Ailede pulmoner fibrozis öyküsü
Genlerin mutasyonlarından kaynaklanan kısa telomer uzunlukları
Antikanser/sitotoksik kemoterapi (örneğin; siklofosfamid ve karmustin) ve radyasyon tedavisi
Mesleki toz maruziyeti (örneğin; asbest, alüminyum)



Resim 2. (A-D) Elli dört yaşında erkek hasta, aksiyel ve koronal BT görüntülerinde parankim penceresinde üst lob apikalde sağda daha belirgin plevral yüzeylerde düzensiz kalınlaşmalar, traksiyon bronşiektazilerinin eşlik ettiği konsolidasyonlar izlenmektedir. Ayrıca suprasternal çentik belirgin olarak izlenmektedir. Sekiz yıl önce sistemde bulunan toraks BT ile karşılaştırıldığında sağ akciğer üst lob apikalde plevral yüzeylerde izlenen kalınlaşmada, traksiyon bronşiektazilerinde ve konsolidasyonda progresyon izlendi. Hasta radyolojik olarak üst lob tutulumu olması ve bulguların progrese olması nedeniyle PPFE tanısı aldı. BT, bilgisayarlı tomografi; PPFE, plöroparankimal fibroelastozis.

kinde artış olmaktadır. Yaşlı hastalarda görülen plevral kalınlaşmaların aksine, PPFE’de görülen plevral kalınlaşmalar 5 mm’den daha kalın ve progresiftir. Asimetrikte olabilir [17]. PPFE ile birlikte eş zamanlı alt loblarda OİP ya da NSİP benzeri İAH bulguları izlenebilmektedir.

Tanı Kriterleri

Tanıda karakteristik histopatolojik bulgularını göstermek için cerrahi biyopsi gereklidir. Ancak cerrahi sonrasında uzamış hava kaçağı, bronkoplevral fistül ve pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlar gelişebileceğinden cerrahi biyopsi çok tercih edilmemektedir [18]. Daha az invaziv diyagnostik tetkiklerden transtorasik biyopsi, bronkopik transbronşial akciğer biyopsisi ya da transbronşial kriobiopsi kullanılabilir [18]. Histopatolojik incelemede, visseral plevra fibrozis ile birlikte intraalveolar fibrozis ve elastozis saptanır. Kronik inflamasyon ve granülomlar ya yoktur ya da nadirdir.

Tanıda sıklıkla Reddy ve ark. [11] tanımladığı kriterler kullanılır. Ancak, histopatolojik konfirmasyon her zaman sağlanamadığı için Enomoto ve ark. [19] tarafından patolojik konfirmasyon tanıdan çıkartılarak modifiye tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 4). Son zamanlarda Enomoto ve ark. [19] kriterleri klinik çalışmalarda daha sık kullanılmaktadır.

Ayırıcı Tanı

Kronik HP, bağ doku hastalıkları, asbest maruziyeti, sarkoidoz ve belirgin apikal fibrozis ayırıcı tanıda yer almaktadır.

Prognoz ve Tedavi

Aile öyküsü olanlarda, genç, kadın hastalarda ve alt loblarda OİP paterni varlığında hızlı ve progresif seyir görülmektedir. Ancak uzun süre stabil olan hastalar da mevcuttur. Esas ölüm

Tablo 4. Plöroparankimal fibroelastoziste tanı kriterleri

Referans	Terminoloji	Metod	Tanım
Reddy et al. [11]	Kesin PPFE	Patoloji	Alveoler septal elastozisin eşlik ettiği intraalveoler fibrozis ile birlikte üst zon plevral fibrozisi ile karakterize
		Radyoloji	Üst loblarda daha belirgin subplevral fibrozis ile uyumlu plevral kalınlaşma Alt lob tutulumu az ya da yoktur
	PPFE ile uyumlu	Patoloji	İntraalveoler fibrozis mevcut ancak 1) anlamlı plevral fibrozis eşlik etmez, 2) ağırlıklı olarak subplevral dağılımlı değildir veya 3) üst lob biyopsisinde mevcut değil
		Radyoloji	Subplevral fibrozis ile ilişkili üst lobda plevral kalınlaşma olmakla birlikte dağılım üst lobda yoğun değildir ya da beraberinde eşlik eden hastalık bulguları yoktur
	PPFE ile uyumsuz	Patoloji ve radyoloji	Kesin ve uyumlu tanı özelliklerinin bulunmaması
		Radyoloji	Üst loblarda bilateral subplevral dens konsolidasyon ± plevral kalınlaşma, alt lob tutulumu az ya da yoktur Hastalığın radyolojik olarak progresse olması (seri radyolojik incelemelerde üst lob konsolidasyonun progresse olması ± plevral kalınlaşma ve/veya üst lob volumünün azalması)
Enomoto et al. [19]	PPFE	Radyoloji	Belli nedenlere bağlı akciğer hastalıklarının dışlanması (örneğin; bağ doku hastalığına bağlı İAH, fibrotik HP, pulmoner sarkoidoz, pnömokonyoz, aktif pnömoni)

PPFE, plöroparankimal fibroelastozis; İAH, interstisyel akciğer hastalığı; HP, hipersensitivite pnömonisi.

nedenleri arasında hiperkapnik kronik solunum yetmezliği, pulmoner fibrozisin akut alevlenmesi, kaşeksi, pnömoni ve pulmoner emboli yer almaktadır [17].

Kanıtlanmamış olmakla birlikte düşük doz steroidler tedavide kullanılmaktadır. Ancak olası enfeksiyonlar nedeniyle yüksek doz steroid ve immünosüpresif ajanlardan kaçınılmalıdır. Antifibrotik ilaçların PPFE'deki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığı stabilize edebilir ve progresyonu yavaşlatabilir. FVC'deki azalama İPF'de olduğu gibi PPFE'de de progresyonu gösterir. İlerlemiş olgularda destek tedavi yapılabilir. Ancak kesin tedavisi akciğer transplantıdır [18].

PROGRESİF PULMONER FİBROZİS

Radyolojik olarak pulmoner fibrozis kanıtı olan, İPF dışında etiyolojisi bilinen veya bilinmeyen İAH'si olan bir hastada, son bir yıl içinde, solunum semptomlarında kötüleşme, fonksiyonel bozulma ve radyolojik progresyon olarak tanımlanan üç kriterden en az ikisinin varlığı progresif pulmoner fibrozis (PPF) olarak kabul edilmektedir (Tablo 5) [4].

Radyolojik Bulguları

Pulmoner fibrozisin progresyonunda tipik olarak üst, orta ve alt zondaki fibrotik özellikler içeren akciğer yüzdesi görsel olarak değerlendirilir. İlk ve takip YRBT'ler transvers, koronal

Tablo 5. Progresif pulmoner fibrozis tanı kriterleri

Klinik kriter	Fizyolojik kriterler (aşağıdakilerden birisi)	Radyolojik kriter (aşağıdakilerden birisi)
Respiratuvar semptomlarda kötüleşme	Geçen yıl içerisinde FVC ≥ 5 mutlak düşüş Bir önceki yıl içinde DLCO ≥ 10 mutlak düşüş	Traksiyon bronşiektazisi/bronşiektazisinin yaygınlığında ve şiddetinde artış Traksiyon bronşiektazileri ile birlikte yeni gelişen buzlu cam dansiteleri Yeni gelişen ince retikülasyon Retikülasyon yaygınlığında artış ya da kaba retikülasyon Yeni gelişen ya da artan bal peteği Lober volüm kaybında artış

FVC, zorlu vital kapasite; DLCO, karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi ölçümü.

ve sagittal olarak akciğer volüm değişikliklerini değerlendirmek için yan yana değerlendirilmiştir. YRBT’de progresyon bulguları arasında artan traksiyon bronşiektazisi ve bronşiektazisi, traksiyon bronşiektazileri ile birlikte yeni gelişen buzlu cam dansiteleri, yeni ince retikülasyon, artan retiküler anormallikler, yeni veya artmış bal peteği ve artmış lobar hacim kaybı sayılabilir (Resim 3) [4]. İPF’de progresyon genellikle hem transvers hem de koronal düzlemde OİP paternin artması ile kendini gösterir. Hastalık ilerledikçe bal peteği kistlerinin sayısı ve boyutu sıklıkla artar. Traksiyon bronşiektazisi ve bronşiektazisinin progresyonu, İPF’de mortalitenin güçlü öngördürücüsüdür. Bununla birlikte İPF dışındaki İAH’lerin ilerleme paterni değişkendir. Radyolojik progresyon bulguları arasında buzlu cam dansitelerinin retiküler anormalliklere dönüşmesi, retiküler anormalliklerin bal peteğine dönüşmesi ve/veya traksiyon bronşiektazisi ve bronşiektazisinin artması yer almaktadır [4].

Ayırıcı Tanı

Özellikle fibrotik tip NSİP ve fibrotik tip HP akılda bulundurulmalıdır. NSİP paternine sahip hastaların %28’inde radyolojik olarak 3 yıl ya da daha uzun süren takiplerde İPF’ye progresyon bildirilmiştir [20].

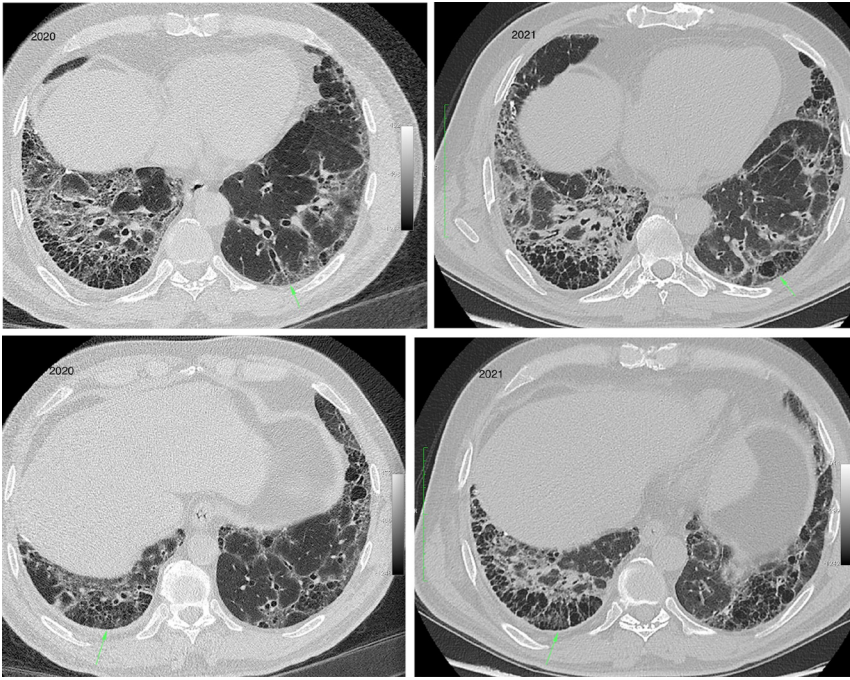
FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

Fonksiyonel azalma, PPF’nin en kritik komponentidir ve progresyonu gösterir. Fonksiyonel değerlendirme FVC ve karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO) ile yapılır. **Hastalığın progrese olduğu gösteren fizyolojik kriterler [4]:**

1. Takipten sonraki bir yıl içinde FVC’de ≥ 5 mutlak düşüş
2. Takipten sonraki bir yıl içinde DLCO’da (Hb için düzeltilmiş) ≥ 10 ’luk mutlak düşüş

Zorlu vital kapasitedeki mutlak düşüş, ilk FVC ölçümünden son FVC ölçümünün çıkarılmasıyla hesaplanır.

Zorlu vital kapasite, PPF ve İPF hastalarında progresyon ve mortaliteyi değerlendirmede en sık kullanılan fonksiyonel parametredir. DLCO’daki düşüşü ilerleyici fibrozise bağlamadan önce diğer alternatif nedenler dışlanmalıdır. DLCO’daki düşüşün başka bir açıklaması yokluğunda Hb’ye göre düzeltilmiş DLCO’nun mutlak ölçümlerindeki düşüş, özellikle FVC’deki azalma veya YRBT’de fibrozisin artması ile tamamlandığında PPF’nin bir işareti olabilir.



Resim 3. (A-D) Histopatolojik olarak deskuamatif intersitisyel pnömoni tanısı olan 53 yaşında erkek hastada 2020 yılında elde olunan BT’de sağda alt lob bazallerde bal peteği, her iki akciğerde alt loblarda sağda daha belirgin retikülasyon ve traksiyon bronşiektazileri izlendi. 2021 yılında elde olunan BT’de sağda daha belirgin retikülasyonda ve bal peteğinde artış izlendi. Son 1 yıl içerisinde hastanın kliniğinde bozulma mevcut olup beraberinde izlenen radyolojik progresyon bulguları progresif pulmoner fibrozis açısından anlamlıdır. BT, bilgisayarlı tomografi.

Prognoz ve Tedavi

PPF, geleneksel olarak kortikosteroidler ve immünosüpresif ilaçlar ile tedavi edilmekle birlikte bazen yeterli olmayabilir. Bu da etkili bir tedaviye ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Fibrozis ilerleyici hale geldiğinde fibrozisi yavaşlatmak için tedavide nintedanib veya pirfenidon gibi antifibrotik ajanlar kullanılabilir [21].

Çıkar Çatışması

Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- [1]. Devaraj A. Imaging: how to recognise idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 215-9. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Souza CA, Müller NL, Flint J, Wright JL, Churg A. Idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1531-9. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Hochegger B, Marchiori E, Zanon M, Rubin AS, Fragomeni R, Altmayer S, et al. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and mimics. *Clinics (Sao Paulo)* 2019; 74: e225. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: e18-47. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697-722. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Piciucchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med* 2016; 16: 87. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Devaraj A, von der Thüsen J, Yousem SA, et al. Relationship

- between fibroblastic foci profusion and high resolution CT morphology in fibrotic lung disease. *BMC Med* 2015; 13: 241. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, du Bois RM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001; 221: 600-5. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Tzouvelekis A, Spagnolo P, Bonella F, Vancheri C, Tzilas V, Crestani B, et al. Patients with IPF and lung cancer: diagnosis and management. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 86-8. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 79-83. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Reddy TL, Tominaga M, Hansell DM, von der Thusen J, Rassl D, Parfrey H, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur Respir J* 2012; 40: 377-85. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Amitani R, Niimi A, Kuse F. Idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis (IPUF). *Kokyu* 1992; 11: 693-9. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Frankel SK, Cool CD, Lynch DA, Brown KK. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest* 2004; 126: 2007-13. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. English JC, Mayo JR, Levy R, Yee J, Leslie KO. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a rare interstitial lung disease. *Respirol Case Rep* 2015; 3: 82-4. [\[CrossRef\]](#)
- [16]. Morshid A, Moshksar A, Das A, Duarte AG, Palacio D, Villanueva-Meyer J. HRCT Diagnosis of Pleuroparenchymal fibroelastosis: report of two cases. *Radiol Case Rep* 2021; 16: 1564-9. [\[CrossRef\]](#)
- [17]. Cottin V, Si-Mohamed S, Diesler R, Bonniaud P, Valenzuela C. Pleuroparenchymal fibroelastosis. *Curr Opin Pulm Med* 2022; 28: 432-40. [\[CrossRef\]](#)
- [18]. Arpag H, Sayan M, Atilla N, Bozkus F, Kahraman H, Bahar AY, et al. The case of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by transbronchial biopsy. *Eurasian J Pulmonol* 2018; 20: 104-6. [\[CrossRef\]](#)
- [19]. Enomoto Y, Nakamura Y, Satake Y, Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Clinical diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: a retrospective multicenter study. *Respir Med* 2017; 133: 1-5. [\[CrossRef\]](#)
- [20]. Silva CI, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology* 2008; 247: 251-9. [\[CrossRef\]](#)
- [21]. Duman D. Progressive pulmonary fibrosis (PPF). *Tuberk Toraks* 2022; 70: 375-81. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 16

Nedeni bilinen İAH'ler ekarte edildikten sonra İPF tanısı yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve histopatolojik patern kombinasyonuna göre yapılmalıdır. İPF'nin en güncel tanı algoritması ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 İPF tanı rehberinde bildirilmiştir.

Sayfa 17

İPF tanısını koyabilmek için OİP paternine neden olabilecek diğer İİP, otoimmün hastalıkları, ilaçlar, mesleki ve çevresel maruziyetlerin dışlanması gerekir. YRBT'de tipik OİP veya olası OİP paterniyle beraber OİP'nin diğer muhtemel sebepleri ekarte edilirse multidisipliner yaklaşımla biyopsiye gerek kalmaksızın klinik olarak İPF tanısı konabilir. OİP paternine sahip olan ancak bu patern ile ilişkili hastalık ya da maruziyet varlığında hastaya İPF tanısı konulamaz.

Sayfa 19

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide kesin OİP tanısı konursa histopatolojik tanıya gerek yoktur. Radyolojik olarak olası OİP paterni olan hastalarda, uygun klinik ortamda (örneğin; 60 yaşında, erkek, sigara içen) akciğer biyopsisi ile onaylanmadan multidisipliner yaklaşım ile İPF tanısı konabilir. Ayrıca olası OİP'nin histopatolojik paterni ile birlikte alternatif bir tanıyı düşündüren bir YRBT paterni varlığında eski rehberdeki olgular İPF olarak kabul edilmezken yeni rehberde İPF için belirsiz olarak kabul edilmektedir.

Sayfa 20

Belirsiz OİP veya alternatif tanı düşünüyorsa hastalara bronkoalveolar lavaj ve transbronşial akciğer kriyobiopsi ya da alternatif olarak cerrahi akciğer biyopsisi yapılarak sonuca göre multidisipliner bir yaklaşımla tanı konulabilir.

Sayfa 20

İdiyopatik pulmoner fibroziste, fibrozisin ilerlemesi akut alevlenme, akciğer kanseri, enfeksiyonlar, pnömotoraks ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Sayfa 21

Plöroparankimal fibroelastozis, esas olarak üst lobları tutan visseral plevra, subplevral parankim, intraalveolar ve septal yapıların progresif fibrozisi ile karakterize nadir görülen İİP'dir.

Sayfa 23

Radyolojik olarak pulmoner fibrozis kanıtı olan, İPF dışında etiolojisi bilinen veya bilinmeyen İAH'si olan bir hastada, son bir yıl içinde, solunum semptomlarında kötüleşme, fonksiyonel bozulma ve radyolojik progresyon olarak tanımlanan üç kriterden en az ikisinin varlığı progresif pulmoner fibrozis (PPF) olarak kabul edilmektedir.

Sayfa 24

Hastalığın progrese olduğu gösteren fizyolojik kriterler:

1. Takipten sonraki bir yıl içinde FVC'de ≥ 5 mutlak düşüş
2. Takipten sonraki bir yıl içinde DLCO'da (Hb için düzeltilmiş) ≥ 10 'luk mutlak düşüş

Çalışma Soruları

1. Aşağıdakilerden hangisi olağan intersitisyel pnömoni tanısında kullanılan yüksek rezolüsyonlu BT kriterlerinden birisi değildir?
 - a. Retiküler patern
 - b. Bal peteği
 - c. Hava hapsi
 - d. Bazal ve subplevral dominansi
 - e. Traksiyon bronşiektazisi
2. İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. İPF tanısı koymak için BT'de olağan intersitisyel pnömoni (OİP) paternine neden olabilecek diğer hastalıklar dışlanmalıdır.
 - b. BT'de kesin OİP paterni varlığında histopatolojik tanıya gerek yoktur.
 - c. BT'de olası OİP paterni varlığında OİP'nin diğer muhtemel sebepleri ekarte edilirse multidisipliner yaklaşımla akciğer biyopsisine gerek kalmadan klinik olarak İPF tanısı konabilir.
 - d. İPF kadınlarda ve sigara içenlerde daha sık görülür.
 - e. İPF'de akciğer kanseri görülme riski normal popülasyona göre daha yüksektir.
3. Aşağıdakilerden hangisi pleuroparankimal fibroelastozis (PPFE) ile ilgili olarak doğru değildir?
 - a. Esas olarak üst lobları tutan progresif fibrozis ile karakterizedir.
 - b. PPFE'de görülen apikal plevral kalınlaşma BT'de 5 mm'den daha azdır.
 - c. Nadir görülen idiyopatik intersitisyel pnömoniler içinde sınıflandırılmaktadır.
 - d. PPFE ile birlikte eş zamanlı alt loblarda OİP paterni görülebilir.
 - e. BT'de erken dönemde bilateral üst lob apikalde subplevral nodüler ve retiküler opasiteler izlenir.
4. Aşağıdakilerden hangisi progresif pulmoner fibrozisin tanı kriterlerinden değildir?
 - a. Respiratuvar semptomlarda kötüleşme
 - b. YRBT'de yeni gelişen ince retikülasyon
 - c. Bir önceki yıl içinde DLCO ≥ 10 mutlak düşüş
 - d. Geçen yıl içerisinde FVC < 5 mutlak düşüş
 - e. YRBT'de retikülasyon yaygınlığında artış
5. Aşağıdakilerden hangisi progresif pulmoner fibrozisin radyolojik kriterlerinden birisi değildir?
 - a. Traksiyon bronşiektazileri ile birlikte yeni gelişen buzlu cam dansiteleri
 - b. Traksiyon bronşiektazilerinin yaygınlığında ve şiddetinde artış
 - c. Yeni gelişen ince retikülasyon
 - d. Yeni gelişen ya da artan bal peteği
 - e. Yeni gelişen nodüller