

Akciğer Patolojisi

Vasküler hastalıklar

Dr. Saba Kiremitci

Vasküler Kaynaklı Hastalıklar

- ❖ Pulmoner emboli / infarkt
- ❖ Pulmoner hipertansiyon
- ❖ Diffüz pulmoner hemoraji sendromu

Pulmoner Emboli / İnfarkt

- Yatalak hastalarda ve hiperkoagülabilité ilişkili durumlarda mortalite ve morbitenin en önemli sebebi.
- Büyük pulmoner arterleri oklüde eden kan pıhtıları hemen her zaman embolik orijinli; %95 bacak derin venlerindeki trombüslerden kaynaklanır.
- Büyük damar pulmoner trombozları nadir; pulmoner HT, pulmoner aterosklerozis ve kalp yetmezliği varlığında görülür.
- Patofizyolojik cevap ve klinik önemi; hangi pulmoner arterin obstrükte olduğu, oklüde damarların büyüklüğü, emboli sayısı ve hastanın kardiyovasküler sağlığı ile ilişkilidir.
- Embolilerin büyük kısmı (%60-80'i) klinik olarak sessizdir, az bir kısmı (%5) akut kor pulmonale, şok ve ölüme (tipik olarak büyük saddle-eyer şeklinde emboli) neden olur, geri kalanı pulmoner infarkta neden olur.
- Pulmoner embolilerin tekrar etme riski yüksektir.

Pulmoner Emboli / İnfarkt

- Patogenez:
 - artmış pıhtılaşma (trombofili) predispozisyonu olan hastalarda görülür.
 - Hastaların sıklıkla kalp hastalığı veya malignitesi vardır, veya günler-aylarca immobilize hastadır.
 - Kalça kırığı olanlar yüksek risklidir.
 - Primer (factor V leiden, protrombin mutasyonları, antifosfolipid sendromu) veya sekonder (obezite, cerrahi, kanser, oral kontraseptif kullanımı, gebelik) hiperkoagülabilitate durumları önemli risk faktörleridir.
 - Kalıcı santral venöz kateterler sağ atrial trombi oluşumu için orjin olabilir ve akciğere trombi atabilir.
 - Nadiren pulmoner embolizm yağ, hava veya tümörden oluşabilir.
 - Resüsitasyon gören (göğüs kompresyonu) ve sonrasında ölen hastalarda küçük kemik iliği embolileri sıktır.

Pulmoner Emboli / İnfarkt

■ Morfoloji:

- Büyük emboliler ana pulmoner arter veya major dallarında veya bifürkasyon bölgesinde eyer şeklinde yuvalanır.
- Küçük emboliler daha perifer damarlara giderek hemoraji ve infarkta neden olabilir;
 - * Yeterli kardiyovasküler fonksiyonu olan hastalarda bronşiyal arteriyel akım akciğer parankimini destekler, bu durumda hemoraji gelişebilir, infarkt yoktur.
 - * Kalp veya akciğer hastalığı olan, kardiyovasküler fonksiyonu yetersiz olan hastalarda ise infarkt gelişebilir.



Robbins and Cotran
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.

Pulmoner Emboli / İnfarkt

■ Morfoloji:

- Embolilerin %10'u infarkta neden olur.
- Enfarktların $>3/4$ 'ü alt lobları etkiler ve yarısından fazlasında da multiple lezyonlar görülür.
- Enfarkt alanları lobun geniş bölümünü kaplayan zorla seçilebilen küçük lezyonlardan masif lezyonlara kadar değişen boyutlarda olabilir.
- Tipik olarak ciğerin periferine doğru genişlerler; tabanı periferde, tepesi hilusa doğru. Genellikle tıkalı damar infarkt apeksinin bitişiğindedir.



Robbins and Cotran
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.

Pulmoner infarkt klasik olarak hemorajiktir; erken evrede yüksek kırmızı-mavi alan şeklinde izlenir

Pulmoner Emboli / İnfarkt

■ Morfoloji:

- İnfarkt alanındaki plevral yüzey fibrinöz eksuda ile kaplıdır.
- Eritrositler 48h içinde lizis olmaya başlar; infarkt alanı soluklaşır, hemosiderine bağlı kırmızı-kahverengi olur.
- Zamanla infarkt sınırlarında gri beyaz periferik zon şeklinde fibröz gelişim başlar ve sonunda infarkt alanı kontrakte skara dönüşür.



Robbins and Cotran
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.

Mikroskopik; hemorajik alanda alveoler duvarların, bronşiyol ve damarların iskemik nekrozu. İnfarkt infekte bir emboliden kaynaklanmışsa nötrofilik inflamatuvar reaksiyon şiddetli olabilir; "septik infarkt" denir. Bunların bir kısmı absese dönüşebilir.

Pulmoner Hipertansiyon

- **İstirahat halinde Pulmoner arter basıncının 25 mm Hg ya eşit veya daha fazla olması**
- Altta yatan mekanizmalara bağlı olarak WHO pulmoner HT'ü 5 ana grupta toplamıştır.
 1. Pulmoner arteriyel HT; primer olarak küçük pulmoner muskuler arterleri etkileyen hastalık grubu
 2. Sol kalp yetmezliğine sekonder pulmoner HT
 3. Akciğer parankim hastalığı/hipoksemi bazlı pulmoner HT
 4. Kronik tromboembolik pulmoner HT
 5. Multifaktöriyel bazlı pulmoner HT

Pulmoner Hipertansiyon

■ Patogenez:

- PHT un çeşitli sebepleri vardır.
- Sıklıkla yapısal kardiyopulmoner durumlar (pulmoner kan akımını, pulmoner vasküler rezistansı veya kan akımınakarşı sol kalp direncini artıran) ile ilişkilidir.
- Sık görülen sebeplerin bir kısmı:
 - Kronik obstrüktif veya interstisyel akciğer hastalığı (grup3): bu hastalıklar alveoler kapillerleri oblitere ederek kan akımına pulmoner direnci ve sekonder olarak pulmoner kan basıncını artırır.
 - Önceki konjenital veya kazanılmış kalp hastalığı (grup 2): örn mitral stenoz; sol atrial basınçta ve pulmoner venöz basınçta artışa neden olur.
 - Rekürren tromboemboli (grup4): pulmoner vasküler yatağın fonksiyonel kesit alanını azaltarak (pulmoner vasküler direncin artışına neden olur) PHT'a neden olabilir.
 - Otoimmün hastalıklar (grup1): bir çoğu (en çok sistemi skleroz) pulmoner vaskülarizasyonu ve/veya interstisyumu tutarak vasküler rezistans ve pulmoner HT'a nob.
 - Obstrüktif uyku apnesi (grup 3): obezite ve hipoksemi ile ilişkili sık görülen bir hastalıktır. Pulmoner HT ve kor pulmonalenin önemli bir komponentidir.

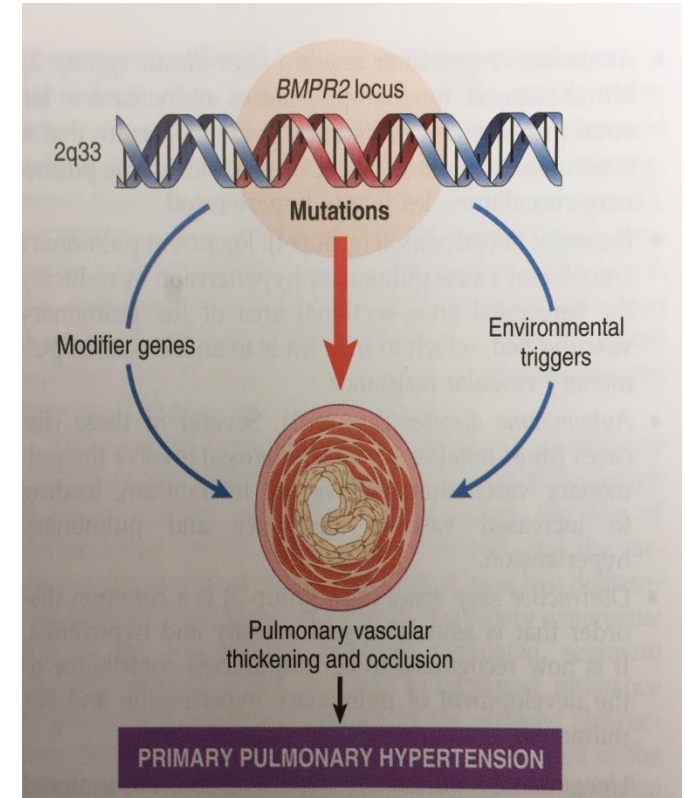
Pulmoner Hipertansiyon

“İdyopatik Arteriyel Pulmoner HT” veya Primer PHT

- Sık değil, bütün billinen sebepler ekarte edilen hastalarda görülen pulmoner HT
- Hatalı isimlendirme; bu olgularının %80’inde genetik temel oluyor; bazı ailelerde OD kalıtıldığı belirlenmiş. Bu aileler içinde inkomplet penetrans söz konusu oluyor ve aile üyelerinin %10-20’si hastalık geliştiriyor.
- Familial formlarında moleküler olarak PHT patogenezi ile ilgili birçok bilgi elde edilebilmiştir.
- Familial pulmoner arteriyel HT’da ilk bulunan mutasyon bone morphogenetic protein receptor type 2 (**BMPR2**) genindedir.
- BMPR2 genindeki inaktive edici germline mutasyonlar ailesel PHT olgularının %75’inde, sporadik vakaların %25’inde bulunmaktadır.
- BMPR2 yolağı ile ilgili ve intraselüler sinyalleşmeyi etkileyen takip eden diğer mutasyonlar da bulunmuştur.

Pulmoner Hipertansiyon

- BMPR2; çeşitli sitokinleri (TGF-B, bone morphogenetic protein-BMP, aktivin ve inhibin gibi) bağlayan TGF-B reseptör süperaillesine ait bir hücre yüzey proteinidir.
- Orijinal olarak kemik büyümesinde tanımlanan BMP-BMPR2 sinyal yolağı; embriyogenez, apopitoz ve hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda da önemlidir.
- BMPR2 mutasyonu (haploinsufficiency) endotel hücrelerinin ve vasküler düz kas hücrelerinin disfonksiyonu ve proliferasyonuna neden olmaktadır.
- BMPR2 mutasyonu olanların sadece %10 kadarında hastalık gelişiyor; düzenleyici genler ve/veya çevresel tetikleyicilerin de hastalık patogenezine katkısı !
→ **Two-hit modeli**; genetik olarak uyumlu BMPR2 mutasyonu içeren bireylerde hastalık gelişimi için ek genetik veya çevresel uyarılara ihtiyaç vardır.



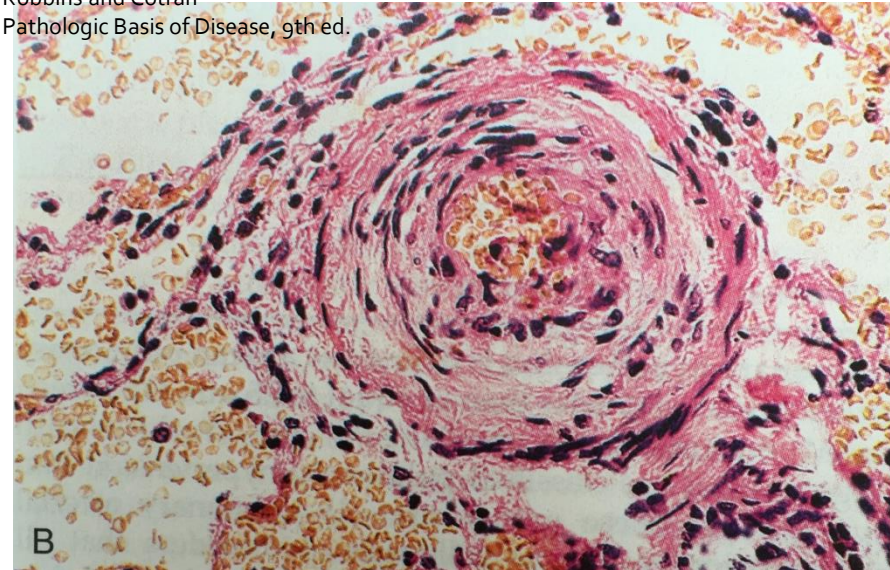
Pulmoner Hipertansiyon

Morfoloji:

- Etyolojiden bağımsız, PHT formlarının hepsi pulmoner muskuler ve elastik arterlerin medial hipertrofisi, pulmoner arteriyel ateroskleroz ve sağ ventriküler hipertrofi ile ilişkilidir.
- Çok sayıda organize veya rekanalize trombüs varlığı; rekürren pulmoner emboliyi akla getirir, beraberinde diffüz pulmoner fibrozis veya şiddetli amfizem ve kronik bronşit birlikteliği kronik hipokseminin başlatıcı olay olduğunu işaret eder.
- **Damar değişiklikleri** ana pulmoner arterden arteriyollere kadar olan tüm arteriyel ağacı içerebilir.
- Şiddetli vakalarda pulmoner arter ve dallarında sistemik ateroskleroza benzer ateromatöz depozitler olur.
- Arteriyoller ve küçük arterler (40-300 μm) medial hipertrofi ve intimal fibrozisten çok belirgin etkilenir, lümenleri iğne deliği halinde kalır.



Robbins and Cotran
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.



Pulmoner Hipertansiyon

- Klinik gidiş:
 - İdyopatik PHT; 20-40 yaş kadınlarda en sık, daha nadiren genç çocuklarda
 - PHT tiplerinin hepsinde ancak ilerlemiş hastalıkta klinik bulgu ve semptomlar o.ç.
 - İdyopatik hastalıkta genellikle dispne ve yorgunluk ile presente olur, anjinal tipte göğüs ağrısı eşlik edebilir. Zaman geçtikçe respiratuar distress, siyanoz ve sağ kalp hipertrofisi gelişir ve dekompanze kor pulmonale ve süperimpoze tromboembolizm ve pnömoniden ölüm 2-5 yıl içinde gerçekleşir.
- Altta yatan hastalığa yönelik tedavi uygulanır.

Diffüz Pulmoner Hemoraji Sendromu

- Pulmoner hemoraji bazı intersitisyel akciğer hastalıklarının dramatik bir komplikasyonudur.
- “Pulmoner hemoraji sendromu” olarak isimlendirilen bu hastalıklar 3 başlık altında incelenebilir;
 1. Good pasture sendromu
 2. İdyopatik pulmoner hemosiderozis
 3. Vaskülit ilişkili hemoraji (hipersensitivite anjitis, wegener granülomatozis ve SLE gibi durumlar)

Goodpasture Sendromu

- Sık olmayan otoimmün bir hastalık
- Kollajen IV'ün alfa3 zincirinin nonkollajenöz domainine karşı gelişen sirkülasyondaki otoantikörlerin böbrek ve akciğerleri hasarlaması ile karakterizedir.
- Sadece renal hasar oluştuğunda "anti glomerüler bazal membran hastalığı" olarak isimlendirilir. GP sendromu terimi renal hastalığa ek olarak pulmoner hemoraji geliştiren hastalar için kullanılır.
- Antikörler renal glomerüllerde ve pulmoner alveollerde bazal membranların inflamatuvar destrüksiyonunu başlatarak rapidly progressif glomerülonefrit ve nekrotizan hemorajik interstisyel pnömonitise sebep olur.
- Her yaşta görülebileceği gibi diğer otoimmün hastalıklardan farklı olarak vakaların çoğu 10'lu ve 20'li yaşlarda görülür.
- Erkek predominansı vardır.
- Hastaların çoğu aktif sigara içicilerdir.

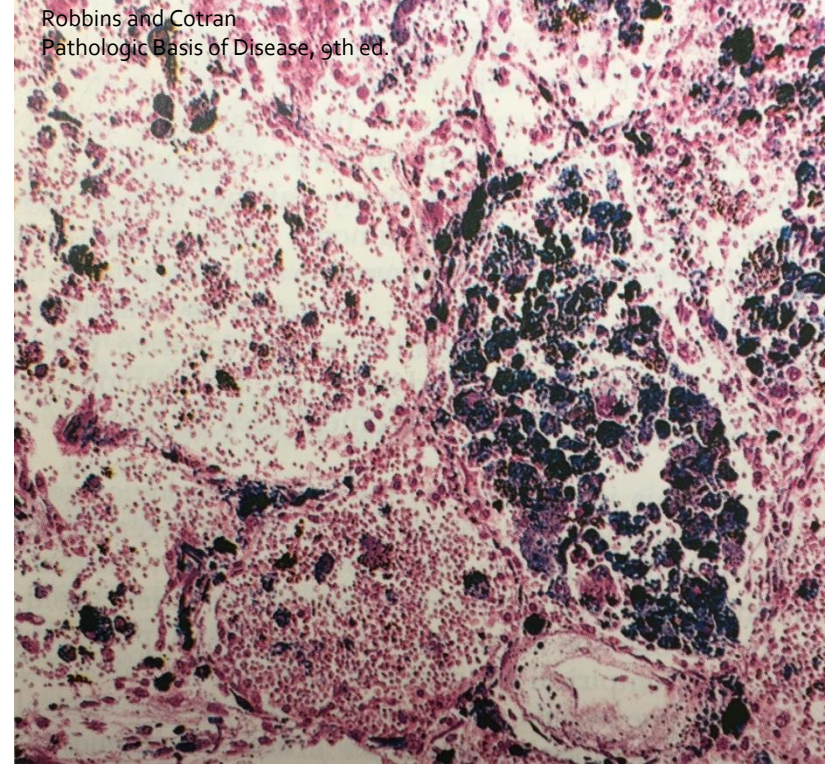
Goodpasture Sendromu

- Antibazal membran antikorların üretimine neden olan tetikleyici sebep henüz bilinmiyor.
- Antikollajen antikorları evoke eden epitoplara normalde molekül içinde saklı olarak bulunur; bazı çevresel etkenlerin, viral infeksiyonlar, hidrokarbon çözücülere maruziyet (kuru temizleme sanyii) veya sigara içiciliği gibi, cryptic epitoplara açığa çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir.
- Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi bazı HLA subtipleriyle ilişkili olarak genetik predispozisyon vurgulanmaktadır.

Goodpasture Sendromu

Morfoloji:

- Klasik vaka; akciğer kırmızı-kahverengi konsolidasyon alanları içerir ve ağırdır.
- İntraalveoler hemorajiler ile ilişkili alveoler duvarlarda fokal nekrozlar izlenir.
- Alveoller sıklıkla hemosiderin yüklü makrofajlar içerir.
- İleri-geç evrelerde alveol septalarında fibröz kalınlaşma, tip 2 pnömosit hipertrofisi ve alveol boşluklarında organize kan izlenir.



- IFM çalışmaları septal duvarlarda bazal membran boyunca lineer Ig depozitleri ortaya koymuştur.
- Böbrekler karakteristik olarak erken evrede fokal proliferatif glomerülonefrit veya hızlı progresif glomerülonefrit olanlarda kresentik glomerülonefrit bulguları gösterir. IFM ile GBM'de tanısal lineer Ig ve kompleman depozitleri izlenir.

İdyopatik Pulmoner Hemosiderozis

- Nadir bir hastalık
- Aralıklı diffüz alveoler hemoraji ile karakterize.
- Genç çocuklarda, erişkin bildirilen vakalar da var.
- Sinsi başlangıçlı prodüktif öksürük, hemoptizi ve anemi ile prezente olur, akciğer diffüz infiltratlar olur.
- Sebebi ve patogenezi bilinmiyor; serum veya dokuda anti bazal membran antikolar yok.
- Uzun süreli immünsupresyona iyi cevap veriyor olması immünolojik mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürür.

Polianjiitis with granülomatozis

- Önceden “Wegener granülomatozis” olarak isimlendirilirdi.
- Otoimmün hastalık
- Sıklıkla üst solunum yolu ve veya akciğerleri tutar ve hemoptizi en sık prezentasyon şeklidir.
-
- Transbronşiyal akciğer biopsisi teşhis için dokuyu sağlayabilir. Doku miktarı küçük olacağından nekroz ve granülomatöz vaskülit görülemeyebilir. Daha önemli diagnostik bulguları kapilleritis ve dağınık iyi oluşmamış granülomlardır.

TEŐEKKÜRLER....