7. Genetik İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Dr. Öğr. Üyesi Özlem IŞIK, Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), 100'den fazla farklı hastalığı kapsayan heterojen bir grup olup, çoğunlukla sporadik seyretmekle birlikte, olguların bir kısmı ailesel kümelenme göstermektedir. Ailesel pulmoner fibrozis (APF), en az iki akrabada fibrotik İAH varlığı ile tanımlanır; İPF hastalarının akrabalarında hem İAH prevalansının hem de İPF gelişme riskinin belirgin arttığı gösterilmiştir.

Genetik yatkınlığın temelinde başlıca telomerle ilişkili genler (TRG: TERT, TERC ve diğerleri) ile sürfaktan homeostazında rol oynayan genler (SRG: SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1, SFTPA1/A2) yer alır. Akciğer tutulumu bazı monogenik hastalıklarda multisistemik bir sürecin parçası olarak da karşımıza çıkar: diskeratozis konjenita, nörofibromatozis tip 1, lenfanjiyoleiomiyomatozis/tüberoskleroz kompleksi, Birt-Hogg-Dube sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu, Gaucher ve Niemann-Pick hastalıkları bu grupta yer alır.

Geç ve değişken başlangıç yaşı ile azalmış penetrans nedeniyle APF klinikte sıklıkla gözden kaçmaktadır; bu nedenle aile öyküsü, açıklanamayan sitopeniler, karaciğer tutulumu ve erken saç beyazlaması gibi bulgular sistematik sorgulanmalı, uygun hastalarda genetik test yapılmalıdır.

Tedavide, APF dahil progresif pulmoner fibrozis olgularında antifibrotik tedavi önerilirken, immünsüpresif tedavinin özellikle kısa telomerli hastalarda olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır; ileri evre hastalıkta akciğer transplantasyonu bir seçenek olarak değerlendirilmelidir.

İnterstisyel akciğer hastalıkları, alveolleri çevreleyen boşluk ve dokuların fibroblastlar, inflamatuvar hücreler, kolajen, laminin ve çeşitli diğer moleküllerle infiltrasyonu sonucunda gelişen yapısal bozulma ve gaz değişiminde azalma ile karakterize, 100'den fazla farklı hastalığı kapsayan heterojen bir hastalık grubudur. Fibrotik İAH solunum yetmezliğine ve ölüme kadar ilerleyebilen bir klinik tablo olarak öne çıkmaktadır. Pulmoner fibrozisi başlatan neden çoğunlukla tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın genetik yatkınlık ile çevresel maruziyetlerin ortak etkisi sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Sporadik formlar daha sık görülürken; ailesel İAH olguları çok daha nadirdir (1).

AİLESEL PULMONER FİBROZİS-TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Ailesel pulmoner fibrozis, Avrupa Solunum Derneği (ERS) raporunda en az iki akrabada (birinci veya ikinci derece) fibrotik İAH saptanması olarak tanımlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kaynaklı çalışmalar arasında, olguların birbirleriyle akrabalık

derecesi ve İAH fenotipleri açısından farklılıklar bulunmakla birlikte ortak temel ölçüt iki veya daha fazla akrabada İAH varlığıdır (2).

İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tanısı alan hastaların ailelerinde İAH prevalansının genel popülasyona kıyasla yaklaşık 10 kat, İPF gelişme riskinin de altı kat artmış olması, pulmoner fibrozise genetik yatkınlığı düşündürmektedir (3). İPF insidansı 100.000'de 13,5-18,5 arasında değişirken, APF insidansı milyonda 1,3-5,9 arasında bildirilmektedir (4,5). Hunninghake ve ark., görünüşte sporadik pulmoner fibrozisi olan hastaların asemptomatik akrabalarının %31'inde radyografik interstisyel akciğer anormallikleri saptamıştır; bu oran, toplumdaki yetişkinlere kıyasla dört kat daha yüksektir (6). Bu çalışmalar, aile öyküsünün asemptomatik akrabalarda da pulmoner fibrozis için bir risk faktörü olduğunu doğrulamakta ve APF insidansının daha yüksek olabileceğini göstermektedir. APF'li hastalarda fibrozis fenotipinin sıklıkla sınıflandırılamayan nitelikte olduğu farklı fenotiplerin bir arada bulunabildiği; İPF, hipersensitivite pnömonisi, nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) dahil olmak üzere farklı radyolojik ve histopatolojik paternlerin görülebileceği ortaya konmuştur (2). Çok merkezli kohort çalışmaları, İPF'li hastaların %20-25'inin, kronik hipersensitivite pnömonisi olan hastaların %14-17'sinin, sınıflandırılamayan İAH olan hastaların %15'inin ve bağ dokusu hastalığı ilişkili İAH olan hastaların %3-8'inin pulmoner fibrozis aile öyküsüne sahip olduğunu göstermiştir (7-9).

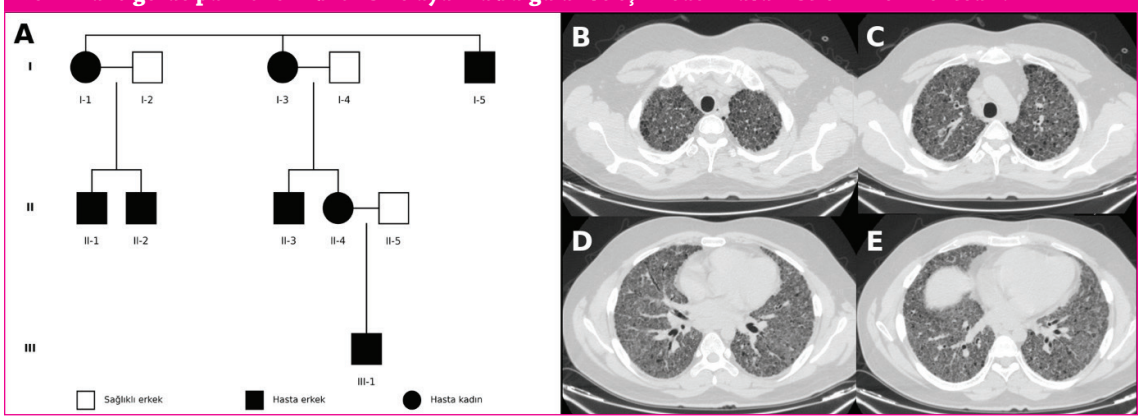
Hastalık başlangıç yaşı ve azalmış penetrans, ailesel olguların bazen gözden kaçmasına neden olabilmektedir; patojenik varyant taşıyıcılarında dahi semptomatik pulmoner fibrozis beşinci dekada kadar ortaya çıkmayabilir. Bununla birlikte özellikle telomer ilişkili mutasyon taşıyan APF ailelerinde, sonraki kuşaklarda hastalığın daha erken yaşta ve daha şiddetli seyirle ortaya çıkabildiği (genetik antisipasyon) de bildirilmektedir. Soyağacı oluşturma, pulmoner fibrozisin kalıtsal formlarını değerlendirmek için basit, ancak sistematik bir yaklaşımdır ve akrabalardan elde edilen yeni bilgilerle güncellenebilir (Şekil 1) (2).

İAH'nin ailesel kümelenmesi üzerine yapılan ilk çalışmalar, telomer (telomerle ilişkili genler, TRG) ve sürfaktan homeostazında rol oynayan genlerdeki (sürfaktanla ilişkili genler, SRG) mutasyonların tespit edilmesini sağlamıştır (10,11).

TELOMERLE İLİŞKİLİ GENLER

Telomerler, kromozom uçlarını koruyan, aminoasit kodlamayan (TTAGGG tekrarlarından oluşan) özelleşmiş nükleoprotein yapılardır. Telomerler her hücre bölünmesiyle kısalır ve bu kısalma hücresel yaşlanmaya yol açtığından, telomer kısalığı yaşlanmanın bir göstergesi olarak kabul edilir. Normal telomer fonksiyonu ve bütünlüğünün korunmasında görev alan bileşenler arasında telomeraz ters transkriptaz (TERT) ve telomeraz RNA bileşeni (TERC) yer alır; bu iki genin mutasyonları genellikle daha kısa telomer boyuyla ilişkilidir ve progresif fibrotik İAH dahil olmak üzere çok sayıda klinik tabloyla ilişkilendirilmiştir. Nitekim TERT ve TERC, APF ile ilişkisi ilk tanımlanan telomerle ilişkili genlerdir (1,12,13). Genetik antisipasyon (hastalığın sonraki kuşaklarda daha şiddetli ve daha erken yaşta ortaya çıkması) TRG mutasyonu ilişkili diskeratozis konjenita (DK) ailelerinde bildirilmiştir. APF olguları ve akrabaları üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada çeşitli TRG mutasyonla-

Şekil 1. Ailesel pulmoner fibrozis olgusuna ait pedigri ve III-1 numaralı vakanın toraks BT bulguları. Üç kuşağı kapsayan aile pedigrisi (A); dolu semboller interstisyel akciğer hastalığı olanları (etkilenmiş), açık semboller sağlıklı bireyleri göstermektedir. III-1 no'lu hastanın aksiyel kesit toraks BT görüntülerinde (B-E); her iki akciğerde pulmoner fibrozis ile uyumlu bulgular ve eşlik eden hava kistleri izlenmektedir.



rı saptanmış olup, günümüzde 12'den fazla TRG, APF ile ilişkilendirilmektedir. Bu genlerdeki mutasyonlarla ilişkili ekstrapulmoner fenotip oldukça heterojendir (Tablo 1) (1,2,14).

SÜRFAKTANLA İLİŞKİLİ GENLER

Sürfaktan, tip 2 pnömositlerde sentezlenip salgılanan bir lipoproteindir. Hidrofobik sürfaktan proteinleri (SP) B ve C sürfaktan fonksiyonu açısından önem taşırken, A ve D proteinleri akciğerin savunma mekanizmaları açısından önemlidir (15). Lamellar cisimler, SP-B ve SP-C ve sürfaktan lipidlerini içerir; bu lipidler, ABCA3 geni tarafından kodlanan ATP-bağlayıcı kaset ailesi A üye 3 (ABCA3) taşıyıcısı aracılığıyla lamellar cisimlere taşınır (16). NKX2.1 geni tarafından kodlanan tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1) ise akciğer, tiroid ve merkezi sinir sisteminde eksprese edilen ve SP ile ABCA3 gen transkripsiyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (2,17). Homozigot veya bileşik heterozigot SFTPB mutasyonları, yenidoğan solunum sıkıntısı sendromunun bilinen bir nedeni olarak tanımlanmış olup yetişkin İAH'de tanımlanmamıştır (15). SFTPD mutasyonları ise akciğer hastalığıyla ilişkilendirilmemiştir (2). SRG ve İAH özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Heterozigot NKX2.1 mutasyonları, klasik olarak akciğer hastalığı (yenidoğan solunum sıkıntısı sendromu, tekrarlayan bronşit veya pnömoni ve İAH), hipotiroidizm ve nörolojik anomaliler (hipotoni, gelişimsel gecikme ve kore) üçlüsüyle ilişkilendirilmektedir. Bu mutasyonlar, hipotiroidizm veya nörolojik anomali bulunmaksızın olguların üçte birinde yalnızca İAH ile ilişkili bulunmuştur (18).

Heterozigot SFTPA1 ve SFTPA2 mutasyonları, akciğer kanseri ile ilişkili olmaları bakımından diğer SRG'lerden ayrılmaktadır. Bununla birlikte, İAH ve akciğer kanseri birlikteliği olan sporadik bir hastada SRG mutasyonu araştırılmasına yönelik yeterli veri bulunmamaktadır. SRG'ler genellikle 50 yaşından önce başlayan pulmoner fibrozis olgularında test edilmektedir (2).

Tip 1 Sürfaktan Metabolizma Disfonksiyonu-Sürfaktan Protein B Eksikliği

Sürfaktan protein B (SFTPB) eksikliği etkilenenlerin çoğunda yenidoğan döneminde solunum yetmezliğine neden olan otozomal resesif (OR) kalıtılan bir hastalıktır. Hastalık hızla progrese olur ve yaşamın ilk üç-altı ayında ölüm gerçekleşir (1,19). SP-B proteini-

Tablo 1. Telomer ilişkili genler ve klinik fenotipler.

Gen	Kalıtım şekli	Fenotip	Sıklık
TERT	OD	Mukokütanöz özellikler: bukkal lökoplaki, anormal pigmentasyon, tırnak distrofisi, erken saç beyazlaması (kanitia); aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, lösemi; karaciğer hastalığı; osteoporoz	%15-22
TERC	OD	Mukokütanöz özellikler: bukkal lökoplaki, anormal pigmentasyon, tırnak distrofisi, erken saç beyazlaması (kanitia); aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, lösemi; karaciğer hastalığı; osteoporoz	%2-5
RTEL1	OD	Mukokütanöz özellikler: bukkal lökoplaki, anormal pigmentasyon, tırnak distrofisi, erken saç beyazlaması (kanitia); aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, lösemi; karaciğer hastalığı; osteoporoz	%5-10
PARN	OD	Mukokütanöz özellikler: bukkal lökoplaki, anormal pigmentasyon, tırnak distrofisi, erken saç beyazlaması (kanitia); aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, lösemi; karaciğer hastalığı; osteoporoz	%1-5
DKC1	X	-	Nadir
TINF2	OD	-	Nadir
NOP10	OD	-	Ultra nadir
NHP2	OD	-	Ultra nadir
ACD	OD	-	Ultra nadir
NAF1	OD	-	Ultra nadir
CCHC8	OD	-	Ultra nadir
RPA	OD	-	Ultra nadir
POT1	OD	-	Ultra nadir

Tablo 2. Kalıtsal İAH: birincil (primer) akciğer patolojisine sahip bozukluklar.

Hastalık	Kalıtım	Gen	Patogenez	Klinik prezentasyon
Sürfaktan metabolizma disfonksiyonu 1	OR	*SFTPB*	SP-B yokluğu	Neonatal solunum yetmezliği
Sürfaktan metabolizma disfonksiyonu 2	OD	*SFTPC*	SP-C eksikliği ve ER stresi	İAH, PAP
Sürfaktan metabolizma disfonksiyonu 3	OR	*ABCA3*	Fosfolipidlerin lameller cisimlere taşınmasında defekt	PAP, İAH
Sürfaktan metabolizma disfonksiyonu 4	OR	*CSF2RA, CSF2RB*	GM-CSF sinyallemesinde defekt	PAP
Pulmoner alveoler mikrolitiyazis	OR	*SLC34A2*	Alveoler boşluktan azalmış fosfat temizlenmesi	Mikronodüller

Kısaltmalar: ER: Endoplazmik retikulum; GM-CSF: Granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör; SP-B: Sürfaktan protein B; SP-C: Sürfaktan protein C.

nin kısmi ekspresyonuyla ilişkili mutasyonlara sahip çocuklar daha uzun süre yaşar ve İAH gelişir (20,21).

Tip 2 Sürfaktan Metabolizma Disfonksiyonu-Sürfaktan Protein C Eksikliği

İlk olarak Nogee ve ark. tarafından bir anne ve bebeğinde tanımlanan sürfaktan protein C (SFTPC) mutasyonuna bağlı ortaya çıkan otozomal dominant (OD) bir hastalıktır (22). SFTPC mutasyonu ilişkili akciğer hastalığı bebeklerde şiddetli solunum güçlüğünden yetişkinlerde İPF'ye kadar değişen geniş bir fenotip göstermektedir. Pulmoner fibrozis öyküsü olmayan bireylerde SFTPC mutasyonları nadirdir (23). Hastalık fenotipinin, anormal sürfaktan protein katlanması, azalmış endojen SFTPC salgılanması, endoplazmik retikulum stresi ve alveoler epitel hücrelerinin apoptozundan kaynaklandığı düşünülmektedir (1).

Tip 3 Sürfaktan Metabolizma Disfonksiyonu-ABCA3 Mutasyonu

SFTPB mutasyonlu hastalar ile ABCA3 genindeki kusurları olan hastalar arasında önemli oranda fenotipik benzerlik vardır. OR kalıtılan bu hastalıkta, ABCA3 geninde bugüne kadar 100'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (24,25). Başlangıçta ABCA3 mutasyonlarının yalnızca bebeklerde şiddetli solunum güçlüğüne ve ölüme yol açtığı düşünülürken, günümüzde bu mutasyonların çok daha geniş bir hastalık spektrumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir: bazı hastalarda daha yavaş seyirli bir klinik tablo görülmekte, geç çocukluk döneminde veya yetişkinlikte kronik interstisyel akciğer hastalığı gelişmektedir (26,27). Nitekim 292. pozisyonda glutamik asit yerine valin geçmesiyle oluşan (E292V) bir mutasyon, birbiriyle akraba olmayan birden fazla hastada daha hafif bir fenotiple ilişkilendirilmiştir (25,26).

Tip 4 Sürfaktan Metabolizma Disfonksiyonu-GM-CSF Reseptör Disfonksiyonu

Pulmoner alveoler proteinozis (PAP), alveol içi sürfaktan birikimine bağlı solunum yetmezliğine yol açan nadir bir akciğer hastalığıdır. Histopatolojik incelemede köpüksü alveoler makrofajlarla dolu distal hava boşlukları ve Periyodik Asit-Schiff boyası ile pozitif boyanan granüler eozinofilik madde birikimi görülmektedir. PAP vakalarının yaklaşık %90'ı edinilmiş (primer olarak da adlandırılır) olup GM-CSF reseptörüne karşı antikorların varlığıyla ilişkilidir (1,28,29). Bu antikorlar, invivo olarak GM-CSF sinyalini bloke ederek alveoler makrofaj sürfaktan katabolizmasını azaltır ve sürfaktan temizlenmesini bozar. Sekonder PAP ise hematolojik maligniteler, immünsüpresyon, inorganik tozların solunması ve bazı enfeksiyonlar gibi çeşitli klinik ortamlarda ortaya çıkar (30).

Herediter (kalıtsal) PAP, otoimmün formdan farklı olarak GM-CSF reseptörünün α veya β alt birimini kodlayan CSF2RA ya da CSF2RB genlerinde, daha nadiren GM-CSF sinyal iletiminde görev alan STAT5B geninde bialelik patojenik varyantların neden olduğu formdur. Bu hastalarda fonksiyonel bir GM-CSF reseptörü bulunmadığından kan ve alveoler GM-CSF düzeyleri yükselir, ancak otoimmün PAP'ın aksine dolaşımda GM-CSF otoantikoru saptanmaz; iki formu ayıran temel laboratuvar bulgusu budur. Hastalık tipik olarak çocukluk çağında, çoğunlukla 10 yaşından önce ortaya çıkar; bununla birlikte 36 yaşına kadar uzayan geç başlangıçlı olgular da bildirilmiştir. Tanı; tipik radyolojik/sitolojik PAP bulgularına ek olarak anti-GM-CSF antikor negatifliğinin ve CSF2RA, CSF2RB ya da STAT5B genlerinde bialelik patojenik varyantın genetik testle gösterilmesine dayanmaktadır (31,32).

Yaygın Genetik Varyantlar-MUC5B Promotör Polimorfizmi

Yaygın genetik polimorfizmler, genomun herhangi bir bölgesinde bulunabilen ve alel frekansı %1'in üzerinde olan varyantlardır; fonksiyonel sonuçları her zaman tam olarak bilinmese de bir kısmı belirli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında, etki büyüklükleri genellikle düşük olmakla birlikte, fibrotik İAH'ye yatkınlık oluşturan birden fazla yaygın polimorfizm tanımlanmıştır (33). Bu polimorfizmlerin en iyi bilineni olan MUC5B promotör varyantı; romatoid artrit ilişkili İAH, sporadik fibrotik hipersensitivite pnömonisi, asbestozis ve ilerleyici fibrotik interstisyel akciğer anormallikleri dahil olmak üzere çeşitli fibrotik İAH formlarıyla ilişkilendirilmiştir (2,34).

MUC5B promotör varyantı, ailesel veya erken başlangıçlı akciğer fibrozisinin ortaya çıkışıyla spesifik olarak ilişkili değildir. Bununla birlikte bazı çalışma grupları, monogenik bir hastalığı (telomeraz veya sürfaktan ilişkili) düşündüren klasik APF varyantları saptanmadığında, APF olgularında MUC5B promotör varyantının da taranmasını önermektedir (10).

İPF hastalarının akrabalarının tarandığı çalışmalarda, interstisyel anormalliklerle birlikte MUC5B promotör polimorfizminin varlığının, ilerleyen dönemde fibrozis gelişimi ve progresyonu açısından prediktif olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, MUC5B rs35705950 minör alelinin toplumda yüksek prevalansa ve buna bağlı düşük penetransa sahip olması nedeniyle, bu varyantın genotiplenmesi günümüzde rutin APF gen araştırmalarının bir parçası değildir (2,35,36).

Pulmoner Alveolar Mikrolitiyazis

Pulmoner alveolar mikrolitiyazis (PAM), alveollerde kalsiyum fosfat birikimiyle karakterize, nadir OR kalıtılan bir hastalık olmakla birlikte bildirilen olgular genellikle Türkiye, İtalya, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'dandır (37,38).

PAM hastalarının akciğer grafisinde kalp sınırını, mediasten ve diyafragma yüzeyini silen yaygın, bilateral, mikronodüler opasiteler görülür. "Kum fırtınası benzeri" görünümüne rağmen, PAM'ın klinik tablosu değişkenlik gösterir. Erken dönemde hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak zamanla öksürük, nefes darlığı semptomları ortaya çıkar. Difüzyon kapasitesinde azalmayla birlikte restriktif ventilatuar bozukluk gelişir (1).

2006 yılında Corut ve ark., akraba evliliği yapan geniş bir aileyi değerlendirerek PAM'lı bireylerde tip IIb sodyum-fosfat kotransporter proteinini (SCL34A2) kodlayan gendeki mutasyonu tespit etmiştir (39).

AKCİĞERLE BİRLİKTE DİĞER ORGANLARI DA ETKİLEYEN GENETİK HASTALIKLAR

Bir önceki başlıkta akciğer tutulumunun ön planda olduğu ve büyük ölçüde TRG ile SRG mutasyonlarının neden olduğu genetik interstisyel akciğer hastalıkları tartışılmıştır. Ancak genetik kökenli İAH'ler sadece akciğere sınırlı bir hastalık grubundan oluşmamaktadır; çok sayıda monogenik hastalıkta akciğer tutulumu, altta yatan multisistemik bir sürecin bileşenlerinden biri olarak da görülmektedir. Bu bölümde, akciğer tutulumunun multisistemik bir hastalığın parçası olarak görüldüğü başlıca hastalıklar ele alınacaktır. Bu hastalıklara ve klinik özelliklerine ilişkin özet bilgi Tablo 3'te sunulmaktadır.

Diskeratozis Konjenita

Diskeratozis konjenita (DK), kısa telomer boyuyla ilişkili, milyonda 1 görülen nadir bir hastalıktır. Klasik triadı mukozal lökoplaki, tırnak distrofisi ve göğüs ile boyun bölgesinde dantel benzeri (retiküler) hiperpigmentasyondan oluşmaktadır. Çocuklar, doğduğunda genellikle sağlıklı görünür. Sırasıyla mukokutanöz bulgular, kemik iliği yetmezliği ve ardından yaşamın birinci ve ikinci dekadında akciğeri de kapsayan multisistem organ disfonksiyonları ortaya çıkmaktadır. Erken saç beyazlaması, testis atrofisi, kansere yatkınlıkta artış ve yaşam süresinde kısalma gibi klinik özellikleri nedeniyle DK, bir erken yaşlanma sendromu olarak kabul edilmektedir. Kalıtım şekli, şiddeti ve klinik bulguların spektrumunda geniş bir çeşitlilik kısmen lokus ve alelik heterojenite ile açıklanmaktadır (1,40,41).

DK farklı kalıtım paternleri gösterebilir: X'e bağlı resesif, OD ve OR formlar tanımlanmıştır. Uluslararası bir kayıt sisteminde DK hastalarının çoğunluğunu X'e bağlı resesif kalıtımlı erkeklerin oluşturduğu görülmüştür. Bu hasta alt grubunda, klasik deri ve tırnak bulguları etkilenen erkeklerin yaklaşık %90'ında mevcuttur (41).

Kemik iliği yetmezliği çok yaygındır (> %85) ve en önemli mortalite nedenidir. Bu hastalarda pulmoner fibrozis %20 oranında görülmektedir. OR ve OD kalıtım modellerine sahip DK aileleri daha az yaygındır (1).

Telomerazla birlikte saflaştırılan bir nükleolar protein olan diskerini kodlayan DKC1 genindeki mutasyonlara sahip bazı hastalarda da pulmoner fibrozis bulguları tanımlanmıştır (42,43). Telomeraz

genlerinden biri (TERT veya TERC) ya da şelterin kompleksinin bir bileşeni olan TINF2 genindeki mutasyonlar, OD kalıtımlı DK ve İAH birlikteliği olan hastalarda saptanmıştır. NOLA2, NOLA3 ve TCAB1 genlerindeki homozigot mutasyonlar DK'nin nadir nedenleri arasında yer almakla birlikte bugüne kadar bu mutasyonları taşıyan hiçbir olguda pulmoner fibrozis bildirilmemiştir (1,44-47).

DK ilişkili İAH progresif restriktif ventilatuar defekt ve interstisyel fibrozisle karakterizedir. Histopatolojik olarak incelendiğinde bulgular hipersensitiviteyi düşündürmektedir (48,49). DK hastalarının %30'undan fazlasında hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası progresif pulmoner fibrozis görülmektedir. HKHN geçiren hastalarda akciğer hastalığı, geçirmeyenlere göre daha sık görülmekte ve daha genç yaşta (14'e karşı 37 yaş) ortaya çıkmaktadır (44). DK hastalarında İAH sonrası prognoz kötü olup dispne başlangıcından sonra sağ kalım 12-40 ay arasında değişmektedir (49).

Nörofibromatozis

Tip 1 nörofibromatozis (NF1), nörofibromini kodlayan NF1 genindeki heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonuna bağlı ortaya çıkan OD bir multisistemik hastalıktır. Çok sayıda (>6) cafe-au-lait lekesi, koltuk altı ve kasık çilleri, kutanöz nörofibromlar, Lisch nodülleri, optik gliomlar ve kemik lezyonları ile karakterizedir. NF1'de İAH sıklığı %6 ila %12 arasında tahmin edilmektedir ve alt loblarda baskın diffüz interstisyel fibrozis ve bal peteği görünümü ile karakterizedir. İnce duvarlı büyük, asimetrik, çoğunlukla üst loblarda yerleşen büller, İAH'lı hemen tüm hastalarda mevcuttur. Akciğer grafisi normal olan veya sadece apikal bülleri olan hastalarda dahi alveolit ve interstisyel fibrozisin histolojik bulguları görülebilmektedir. Hastalığın çocukluktan sonra neredeyse tam penetransı olmasına rağmen İAH yetişkinlik döneminde ve dördüncü dekaddan sonra görülmektedir. Hastalık genellikle ilerleyicidir ve pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğine yol açabilir (50,51).

NF1 ile ilişkili İAH'nin patogenezi bilinmemektedir. Hastalığın diğer belirtileri arasında büyük hava yolu obstrüksiyonu, mediastinal, bronşiyal veya intraparankimal nörofibromlar, omurganın anormal eğriliği ve interkostal tümörler bulunur (52).

Lenfanjiyoleiomiyomatozis ve Tüberoskleroz

Pulmoner lenfanjiyoleiomiyomatozis (LAM) kadınlarda daha sık görülen düz kas benzeri LAM hücrelerinin proliferasyonuna bağlı küçük hava yollarını, pulmoner vasküler yapıları intra ve ekstra torasik lenfatik yapıları etkileyen nadir bir hastalıktır. Radyolojik olarak multipl yuvarlak şekilli ince duvarlı 2-60 mm arasında çapı değişen kistlerle karakterizedir. Diğer pulmoner bulguları ise şilöz plevral efüzyon ve pnömotorakstır (Resim 1). Hastaların %80'ine yakını takipte pnömotoraks öyküsüne sahiptir. Spirometride obstrüktif ve mikst ventilatuar defekt görülebilir.

LAM sporadik görülebildiği gibi tüberoskleroz kompleksinin (TSC) bir parçası olarak da görülebilir. TSC cilt, santral sinir sistemi, kalp ve böbrekleri de etkileyen OD multisistem bir patolojidir. TSC hastalarında İAH sporadik LAM'dan ayırt edilemez; etkilenenler genellikle 30 yaşından büyük, az veya hiç zihinsel geriliği olmayan kadınlardır (53,54).

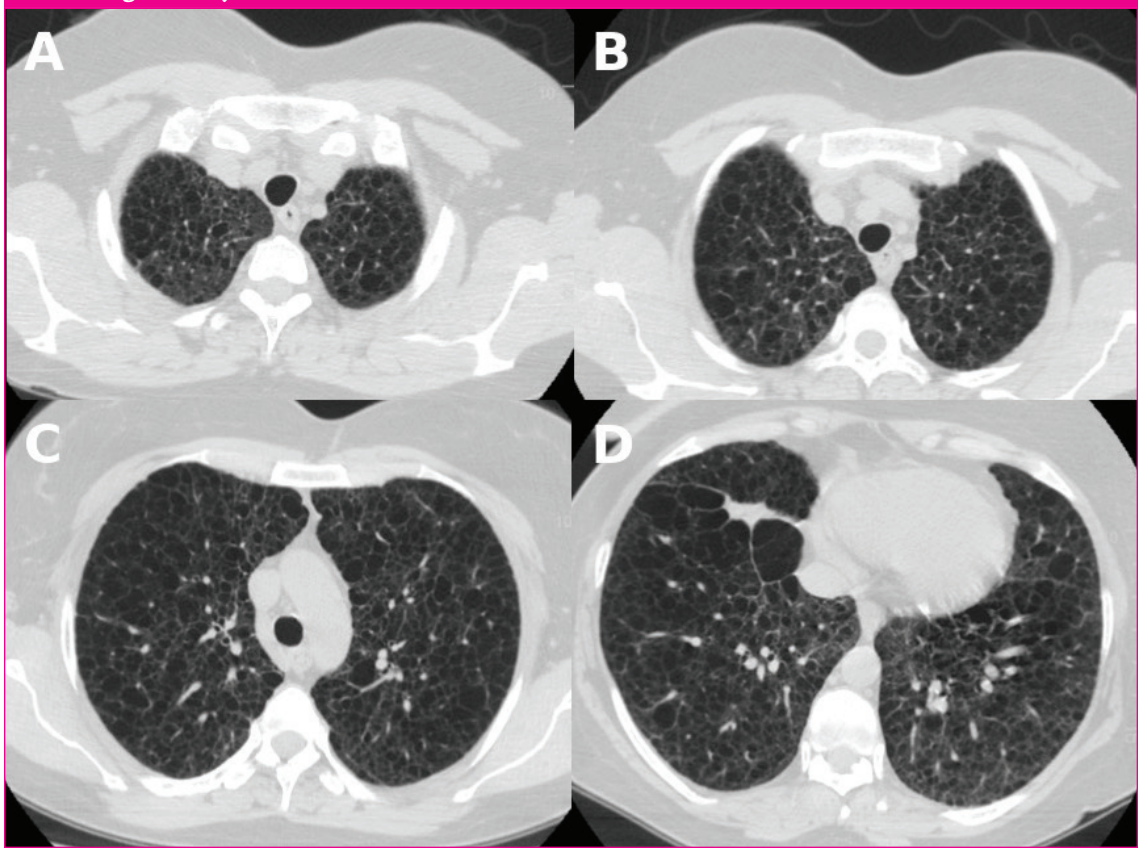
TSC, OD kalıtılmasına rağmen, hastaların yaklaşık üçte ikisinde yeni mutasyonlar bulunur. TSC1'deki mutasyonlar tüm ailelerin %15 ila %30'unda ve sporadik vakaların %10 ila %15'inde bulunurken, TSC2'deki mutasyonlar daha sık görülür ve tüm sporadik vakaların %75 ila %80'ini oluşturur (1).

TSC1 ve TSC2 tarafından kodlanan proteinler, memeli rapamisin hedefi (mTOR) yolunu düzenler. mTOR kompleksinin inhibisyonu, TSC hastalarında renal veya retroperitoneal anjiyomiyolipomların ve subependimal dev hücreli astrositomların küçülmesini sağlar. Ek olarak, bir mTOR inhibitörü olan sirolimus, akciğer fonksiyonunu stabilize eder, solunum semptomlarını azaltır ve LAM hastalarının yaşam kalitesini iyileştirir (55,56).

Birt-Hogg-Dube Sendromu

Birt-Hogg-Dube sendromu 1977'de dermatologlar tarafından tanımlanan benign cilt tümörlerinin (fibrofolikülom) görüldüğü, folikülin genini (FLCN) inaktive eden mutasyonun neden olduğu OD kalıtılan bir sendromdur. Folikülin mTOR aktivitesini regüle eden tümör baskılayıcı bir proteindir. Yalnızca ailesel spontan pnömotoraks ve/veya akciğer kistleri ile başvuran ailelerin FLCN mutasyonuna sahip olduğu ve Birt-Hogg-Dube sendromunun akciğerle sınırlı bir formunu temsil ettiği saptanmıştır (57,58). Genellikle bilateral, medial bazal ve lateral bazal bölgelerde ve subplevral alanda daha ağırlıklı yerleşen yuvarlak, oval, mercek şeklinde veya septalı multipl akciğer kistleri görülmektedir (59,60) (Resim 2). Cilt bulguları tipik olarak dördüncü dekadda ortaya çıktığı ve böbrek malignitesi de geç bir bulgu olabileceği için (ortalama yaş 48) spontan pnömotoraks bu hastalığın ilk belirtisi olabilir (58).

Resim 1. Tuberoskleroz kompleksi ilişkili LAM tanılı hastanın toraks BT bulguları. Kırkyedi yaşında, tekrarlayan pnömotoraks atakları öyküsü olan ve halen sirolimus ile takip edilmekte olan kadın hastanın aksiyel kesit toraks BT görüntülerinde her iki akciğer parankiminde diffüz yerleşimli, ince duvarlı, çok sayıda kistik lezyon izlenmektedir (A-D); görünüm LAM ile uyumludur. Hastanın kızında da tuberoskleroz kompleksine bağlı nörolojik tutulum bulunmaktadır.



Birt-Hogg-Dube sendromu şüphesi olan tüm bireyler için genetik test endikedir; bu kişiler arasında histolojik olarak fibrofolikülom veya anjiyofibrom olarak nitelendirilen çok sayıda yüz veya gövde papülü olanlar, çoklu veya bilateral böbrek tümörleri olanlar ve OD primer spontan pnömotoraks öyküsü olanlar yer almaktadır. Folikülin gen mutasyonu gösterilmelidir (1).

Hermansky-Pudlak Sendromu

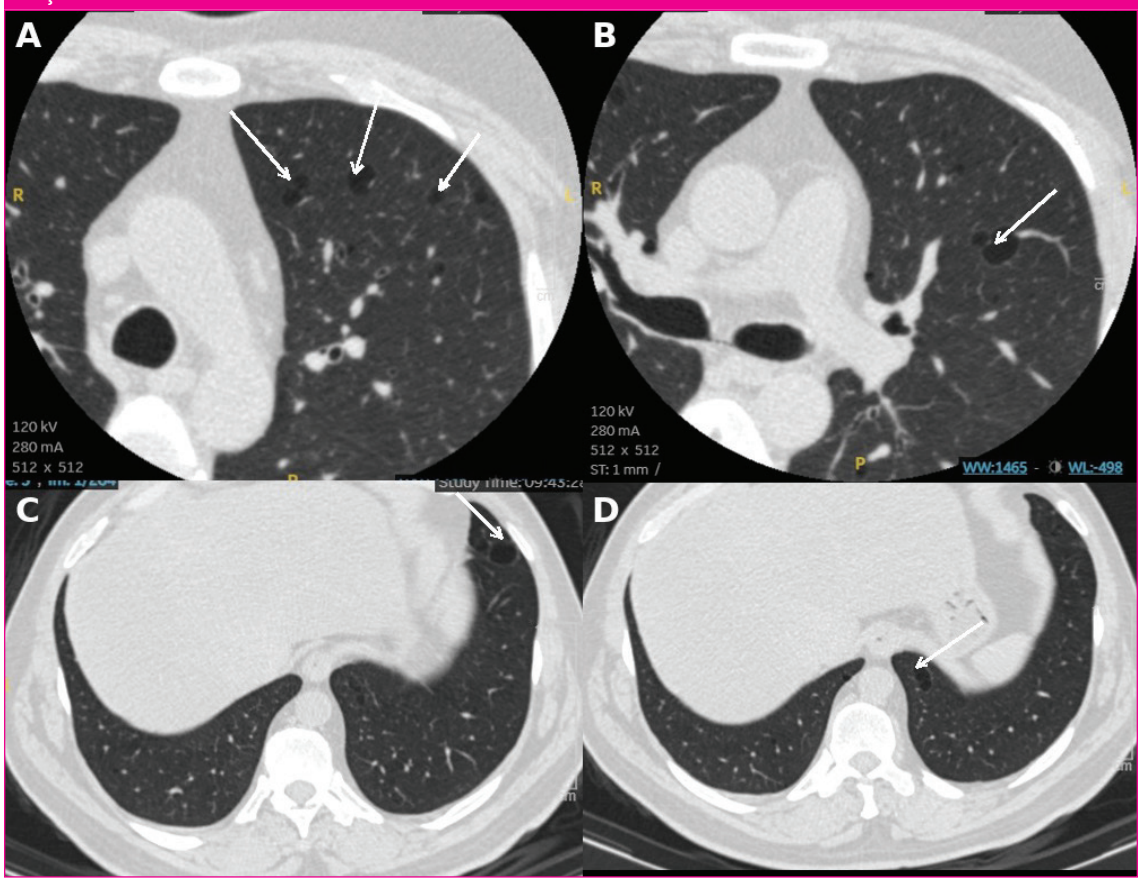
1959'da tanımlanan okulokutanöz albinizm, trombosit depolama havuzu yetersizliğine bağlı kanama diyatezi ve pulmoner fibrozis başta olmak üzere multipl organ tutulumlarının görülebildiği OR bir sendromdur (61). Hastalığın diğer klinik özellikleri arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı, kutanöz malign melanomlar, böbrek yetmezliği ve kardiyomiyopati bulunur (1).

Çoğu hastada, yüksek çözünürlüklü BT'de retikülasyonların periferik dağılımı görülür ve akciğerlerin merkezi kısımlarının giderek daha fazla etkilenmesi eğilimi vardır (Resim 3). HRCT ile görülen interstisyel retikülasyon, bronşektazi ve peribronşiyal kalınlaşma miktarı, hastanın yaşı ve akciğer fonksiyon bozukluğunun derecesiyle iyi bir korelasyon göstermektedir (62).

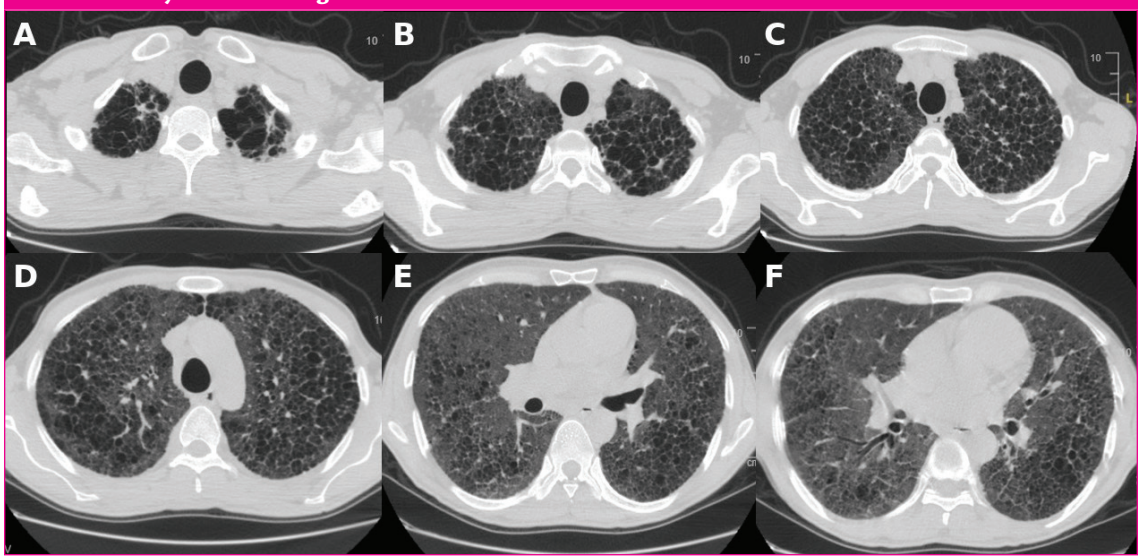
Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı β-glukoserebrosidaz adlı enzimin eksikliğine bağlı ortaya çıkan OR kalıtımlı glikolipid depo hastalığıdır. Genellikle görülen klinik bulgular arasında hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve osteopeni, litik kemik lezyonları, iskelet deformiteleri yer alırken daha nadiren Gaucher hücrelerinin alveoller, interstisyum ve pulmoner kapillerlere infiltrasyonu akciğer tutulumuna yol açabilir. Tip I hastalığı olanların %65'inden fazlasında pulmoner fonksiyon anormallikleri saptanmakla birlikte, yalnızca küçük bir kısmında (< %5) İAH ile uyumlu diffüz alt lob yerleşimli lineer infiltrasyonlar, restriktif tipte ventilatuar defekt ve azalmış difüzyon kapasitesi görülmektedir (63,64). Enzim replasman

Resim 2. Birt-Hogg-Dubé sendromu tanılı olguya ait koroner BT anjiyografi ve toraks BT kesitleri. Kardiyak inceleme sırasında elde edilen koroner BT anjiyografi kesitlerinde (A,B) insidental saptanan hava kistleri ve toraks BT kesitlerinde (C,D), her iki akciğerde izlenen ince duvarlı hava kistleri beyaz oklarla işaretlenmiştir.



Resim 3. Hermansky-Pudlak sendromu ilişkili pulmoner fibrozis olgusunun toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüler (A-F) her iki akciğerde tüm zonları etkileyen, değişken boyutlarda hava kistleri ve eşlik eden interstisyel fibrozis bulguları.



tedavisi organ hacimlerini küçültebilir, hematolojik parametreleri ve kemik ağrısını iyileştirebilir; ancak genellikle pulmoner tutulumun tedavisinde yetersiz kalmaktadır (65).

Niemann-Pick Hastalığı

Niemann-Pick hastalığı; lipid yüklü köpüksü hücrelerin dokulardaki infiltrasyonuna bağlı hepatosplenomegalinin (HSM) geliştiği, akciğer ve santral sinir sistemi tutulumunun eşlik ettiği lizozomal depo hastalığıdır. Niemann-Pick A ve B asit sfingomiyelinaz aktivitesi eksikliğinden kaynaklanır. A tipi bebeklik döneminde mortal seyrederken; B tipinde erişkin döneme kadar hayatta kalma ve daha geç başlangıç yaşıyla karakterizedir. B tipi hastaların neredeyse tamamında HSM ve akciğer hastalığı bulunur. İnce kesitli toraks BT taramalarında, %98'inde interlobüler ve intralobüler septalarda kalınlaşma, buzlu cam opasiteleri ile bazal baskın bir İAH bulgusu vardır, ancak radyolojik tutulumun yaygınlığı, solunum fonksiyonlarının iyi bir göstergesi değildir (66,67).

GENETİK DANIŞMANLIK SÜRECİ VE AKRABALARIN İZLEMİ

APF, İAH olgularının yaklaşık beşte birini oluşturmasına karşın hastalığın geç ve değişken başlangıç yaşı ve azalmış penetransı nedeniyle klinik pratikte sıklıkla gözden kaçmaktadır. Sporadik pulmoner fibrozisi olduğu öngörülen hastaların asemptomatik akrabalarının %15-31'inde toraks BT'de interstisyel akciğer anormallikleri saptanması, negatif bir aile öyküsünün altta yatan genetik yatkınlığı dışlamadığını göstermektedir (5). Bu nedenle her hastada, birinci ve ikinci derece akrabalarda pulmoner fibrozis veya başka bir İAH öyküsü, ailede hastalığın başlangıç yaşı (özellikle kuşaktan kuşağa erkenleşme, yani genetik antisipasyon) ve akraba grubunda akciğer kanseri ile pulmoner fibrozisin birlikte görülüp görülmediği sistematik olarak sorgulanmalıdır.

Aile öyküsünden bağımsız olarak, bazı klinik bulgular da altta yatan bir TRG mutasyonunu düşündürmelidir: açıklanamayan anemi (%17-27), makrositoz (%24-41) veya trombositopeni (%8-54); kriptojenik karaciğer enzim yüksekliği, portal hipertansiyon veya siroz (%5-27); 30 yaşından önce belirgin saç beyazlaması (TRG mutasyon taşıyıcılarının %15-40'ında); ve myelodisplazi veya akut lösemi gibi kemik iliği yetmezliği bulguları. Genç bir hastada bu bulgulardan biri, izole veya pulmoner fibrozisle birlikte saptandığında, kısa telomer sendromunu akla getirmelidir (2).

Bu bulgular ışığında, genetik sekanslama şu dört hasta grubunda önerilmektedir:

1. Fibrotik İAH'si olan ve bir veya daha fazla birinci ya da ikinci derece akrabasında fibrotik İAH bulunan her hasta,
2. İAH'ye neden olduğu bilinen patojenik/olası patojenik bir varyantı taşıyan bir akrabası olan her hasta,
3. Kısa telomer sendromundan şüphelenilen her hasta,
4. Elli yaşından önce idiyopatik fibrotik İAH tanısı alan her hasta-bu son grup, aile öyküsü tamamen negatif olsa dahi geçerlidir, zira genç yaşta ortaya çıkan idiyopatik veya idiyopatik olmayan tüm fibrotik İAH formları bir TRG ya da SRG mutasyonuyla ilişkili olabilir Tablo (4) (2).

TEDAVİ YAKLAŞIMI

APF'nin doğal seyri değerlendirildiğinde, öksürük ve efor dispnesi gibi semptomların hastalığa özgü olmadığı görülmektedir. Hastalık, sporadik pulmoner fibrozis gibi kronik ve progresif bir seyir izlemektedir. Solunum fonksiyon kaybı ve mortalitenin sporadik olgularla karşılaştırıldığı çalışmalarda, FPF olgu sayısının kısıtlı olması nedeniyle sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada, 21 ailesel İPF indeks olgusunda yıllık FVC azalma oranının (%9,9), 54 sporadik İPF hastasına kıyasla (%4,9) daha hızlı olduğu bildirilmiş, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p= 0,12) (68). TRG mutasyonu taşıyan 115 İAH hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada da hastaların İAH paterninden bağımsız olarak yılda ortalama 300 mL'lik bir FVC düşüşü gözlenmiştir (69). 1262 İAH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, ailesel İPF ve ailesel İPF dışı fibrozis olgularında sporadik olgulara kıyasla daha kötü sağkalım saptanırken, başka bir çalışmada benzer sağkalım oranları bildirilmiştir.

APF veya bilinen monogenik hastalığı olanlar dahil olmak üzere, standart tedaviye rağmen İPF veya progresif pulmoner fibrozisi olan hastalarda, görev grubu güncel uluslararası kılavuzlarla uyumlu olarak antifibrotik tedavi önermektedir (2). İPF ve progresif pulmoner fibrozis alanında antifibrotik tedaviyi değerlendiren klinik çalışmalar, ailesel veya genetik ilişkiden bağımsız olarak hastaları kapsamıştır. Antifibrotik tedavi progresif pulmoner fibrozis için onay almış olup, TRG varyantı taşıyan ve antifibrotik tedavi alan hastaların retrospektif analizinde, tedavi başlangıcından sonra FVC düşüşünde azalma saptanmış ve güvenlik profilinin önceki İPF çalışmala-

rındaki gözlemlerle benzer olduğu bildirilmiştir (70). Çalışma verilerinin post hoc analizinde, pirfenidon tedavisinin telomer uzunluğundan bağımsız olarak yararlı olduğu öne sürülmüştür (71).

Antifibrotik tedaviye ilişkin bu olumlu bulguların aksine, kısa telomer uzunluğu olan veya TRG mutasyonu taşıyan pulmoner fibrozis hastalarında immünsüpresif tedavi ile olumsuz sonuçlar bildirilmiştir. İPF çalışma verilerinin post hoc analizinde, immünsüpresif tedaviyle ilişkili olumsuz sonuçların (ölüm, akciğer transplantasyonu veya FVC düşüşü) özellikle lökosit telomer uzunluğu 10. persantilin altında olan hastalarda gözlendiği bildirilmiştir (72).

İleri evre hastalıkta, uygun olgularda monogenik pulmoner fibrozisi olan hastaların akciğer transplantasyonundan fayda görebildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. SRG mutasyonu olan bebeklerde akciğer transplantasyonu sonrası beş yıllık sağkalım %55 olarak bildirilmiştir (73).

KAYNAKLAR

1. *Devine MS, Garcia CK. Genetic interstitial lung disease. Clin Chest Med. 2012; 33: 95-110.*
2. *Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K, et al. European Respiratory Society statement on familial pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2023; 61: 2201383*
3. *Ng N, Molina-Molina M, Adegunsoye A, et al. Genetics of interstitial lung diseases: a state-of-the-art review. Eur Respir J 2025; 66: 2500788*
4. *Raghu G, Chen SY, Hou Q, et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. Eur Respir J 2016; 48: 179-86.*
5. *Zhang D, Newton CA. Familial pulmonary fibrosis: genetic features and clinical implications. Chest 2021; 160: 1764-73.*
6. *Hunninghake GM, Quesada-Arias LD, Carmichael NE, et al. Interstitial lung disease in relatives of patients with pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 1240-8.*
7. *Newton CA, Oldham JM, Ley B, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. Eur Respir J 2019;53: 1801641.*
8. *Ley B, Newton CA, Arnould I, et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. Lancet Respir Med 2017; 5: 639-47.*
9. *Cutting CC, Bowman WS, Dao N, et al. Family history of pulmonary fibrosis predicts worse survival in patients with interstitial lung disease. Chest 2021; 159: 1913-21.*
10. *Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, et al. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised centre. Eur Respir Rev 2017; 26: 160122.*
11. *van Moorsel CH, van Oosterhout MF, Barlo NP, et al. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1419-25.*
12. *Lee HW, Blasco MA, Gottlieb GJ, et al. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. Nature 1998; 392: 569-74.*
13. *Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. Nat Rev Genet 2012; 13: 693-704.*
14. *Fernandez RJ, 3rd, Kropski JA. Genetic familial interstitial lung disease. Clin Chest Med 2025; 46: 685-99.*
15. *Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. Annu Rev Med 2010; 61: 105-19.*
16. *Flamein F, Riffault L, Muselet-Charlier C, et al. Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutations associated with diffuse parenchymal lung diseases in children. Hum Mol Genet 2012; 21: 765-75.*
17. *Guillot L, Carré A, Szinnai G, et al. NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in "Brain-Lung-Thyroid Syndrome". Hum Mutat 2010; 31: E1146-62.*
18. *Nattes E, Lejeune S, Carsin A, et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. Respir Med 2017; 129: 16-23.*
19. *Nogee LM, Garnier G, Dietz HC, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. J Clin Invest 1994; 93: 1860-3.*
20. *Dunbar AE, 3rd, Wert SE, Ikegami M, et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. Pediatr Res 2000; 48: 275-82.*
21. *Ballard PL, Nogee LM, Beers MF, et al. Partial deficiency of surfactant protein B in an infant with chronic lung disease. Pediatrics 1995; 96: 1046-52.*
22. *Nogee LM, Dunbar AE, 3rd, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. N Engl J Med 2001; 344: 573-9.*
23. *Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. Thorax 2004; 59: 977-80.*
24. *Somaschini M, Nogee LM, Sassi I, et al. Unexplained neonatal respiratory distress due to congenital surfactant deficiency. J Pediatr 2007; 150: 649-53.*
25. *Garmany TH, Wambach JA, Heins HB, et al. Population and disease-based prevalence of the common mutations associated with surfactant deficiency. Pediatr Res 2008; 63: 645-9.*
26. *Bullard JE, Wert SE, Whitsett JA, et al. ABCA3 mutations associated with pediatric interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1026-31.*
27. *Yokota T, Matsumura Y, Ban N, et al. Heterozygous ABCA3 mutation associated with non-fatal evolution of respiratory distress. Eur J Pediatr 2008; 167: 691-3.*
28. *Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752-62.*

29. *Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. J Exp Med 1999; 190: 875-80.*

30. *Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2007; 356: 567-79.*

31. *McCarthy C, Bonella F, O'Callaghan M, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2024; 64: 2400725.*

32. *Bonella F, Borie R. Pulmonary alveolar proteinosis. Clin Chest Med 2025; 46: 633-47.*

33. *Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, et al. Genome-wide association study of susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 564-74.*

34. *Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 364: 1503-12.*

35. *van der Vis JJ, Snetselaar R, Kazemier KM, et al. Effect of Muc5b promoter polymorphism on disease predisposition and survival in idiopathic interstitial pneumonias. Respirology 2016; 21: 712-7.*

36. *Mathai SK, Humphries S, Kropski JA, et al. MUC5B variant is associated with visually and quantitatively detected preclinical pulmonary fibrosis. Thorax 2019; 74: 1131-9.*

37. *Ucan ES, Keyf AI, Aydilek R, et al. Pulmonary alveolar microlithiasis: review of Turkish reports. Thorax 1993; 48: 171-3.*

38. *Castellana G, Lamorgese V. Pulmonary alveolar microlithiasis. World cases and review of the literature. Respiration 2003; 70: 549-55.*

39. *Corut A, Senyigit A, Ugur SA, et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. Am J Hum Genet 2006; 79: 650-6.*

40. *Drachtman RA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. Dermatol Clin 1995; 13: 33-9.*

41. *Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. Br J Haematol 2000; 110: 768-79.*

42. *Parry EM, Alder JK, Lee SS, et al. Decreased dyskerin levels as a mechanism of telomere shortening in X-linked dyskeratosis congenita. J Med Genet 2011; 48: 327-33.*

43. *Safa WF, Lestringant GG, Frossard PM. X-linked dyskeratosis congenita: restrictive pulmonary disease and a novel mutation. Thorax 2001; 56: 891-4.*

44. *Giri N, Lee R, Faro A, et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita: Case Report and systematic literature review. BMC Blood Disord 2011; 11: 3.*

45. *Marrone A, Sokhal P, Walne A, et al. Functional characterization of novel telomerase RNA (TERC) mutations in patients with diverse clinical and pathological presentations. Haematologica 2007; 92: 1013-20.*

46. *Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. Hum Mol Genet 2007; 16: 1619-29.*

47. *Zhong F, Savage SA, Shkreli M, et al. Disruption of telomerase trafficking by TCAB1 mutation causes dyskeratosis congenita. Genes Dev 2011; 25: 11-6.*

48. *Paul SR, Perez-Atayde A, Williams DA. Interstitial pulmonary disease associated with dyskeratosis congenita. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992; 14: 89-92.*

49. *Verra F, Kouzan S, Saiag P, et al. Bronchoalveolar disease in dyskeratosis congenita. Eur Respir J 1992; 5: 497-9.*

50. *Burkhalter JL, Morano JU, McCay MB. Diffuse interstitial lung disease in neurofibromatosis. South Med J 1986; 79: 944-6.*

51. *Massaro D, Katz S. Fibrosing alveolitis: its occurrence, roentgenographic, and pathologic features in von Recklinghausen's neurofibromatosis. Am Rev Respir Dis 1966; 93: 934-42.*

52. *Hirsch NP, Murphy A, Radcliffe JJ. Neurofibromatosis: clinical presentations and anaesthetic implications. Br J Anaesth 2001; 86: 555-64.*

53. *Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. Radiology 1990; 175: 329-34.*

54. *Sato T, Seyama K, Fujii H, et al. Mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis. J Hum Genet 2002; 47: 20-8.*

55. *Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2008; 358: 140-51.*

56. *McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med 2011; 364: 1595-606.*

57. *Painter JN, Tapanainen H, Somer M, et al. A 4-bp deletion in the Birt-Hogg-Dubé gene (FLCN) causes dominantly inherited spontaneous pneumothorax. Am J Hum Genet 2005; 76: 522-7.*

58. *Graham RB, Nolasco M, Peterlin B, et al. Nonsense mutations in folliculin presenting as isolated familial spontaneous pneumothorax in adults. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 39-44.*

59. *Tobino K, Gunji Y, Kurihara M, et al. Characteristics of pulmonary cysts in Birt-Hogg-Dubé syndrome: thin-section CT findings of the chest in 12 patients. Eur J Radiol 2011; 77: 403-9.*

60. *Agarwal PP, Gross BH, Holloway BJ, et al. Thoracic CT findings in Birt-Hogg-Dube syndrome. AJR Am J Roentgenol 2011; 196: 349-52.*

61. *Hermansky F, Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies. Blood 1959; 14: 162-9.*

62. *Avila NA, Brantly M, Premkumar A, et al. Hermansky-Pudlak syndrome: radiography and CT of the chest compared with pulmonary function tests and genetic studies. AJR Am J Roentgenol 2002; 179: 887-92.*

63. *Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, et al. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. Eur Respir J 1996; 9: 340-5.*

64. *Miller A, Brown LK, Pastores GM, et al. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. Clin Genet 2003; 63: 368-76.*

65. *Goitein O, Elstein D, Abrahamov A, et al. Lung involvement and enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. Qjm 2001; 94: 407-15.*

66. *McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. Pediatrics 2008; 122: e341-9.*

67. *Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, et al. Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. Radiology 2006; 238: 339-45.*

68. *Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). BMC Pulm Med 2019; 19: 130.*

69. *Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. Eur Respir J 2016; 48: 1710-20.*

70. *Justet A, Klay D, Porcher R, et al. Safety and efficacy of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and carrying a telomere-related gene mutation. Eur Respir J 2021; 57: 2003198.*

71. *Dressen A, Abbas AR, Cabanski C, et al. Analysis of protein-altering variants in telomerase genes and their association with MUC5B common variant status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a candidate gene sequencing study. Lancet Respir Med 2018; 6: 603-14.*

72. *Newton CA, Zhang D, Oldham JM, et al. Telomere length and use of immunosuppressive medications in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: 336-47.*

73. *Eldridge WB, Zhang Q, Faro A, et al. Outcomes of lung transplantation for infants and children with genetic disorders of surfactant metabolism. J Pediatr 2017; 184: 157-64.e2.*