

Bağ dokusu hastalıklarına bağlı gelişen interstisyel akciğer hastalığı: Tanı ve tedavi yaklaşımları

Özlem KAR KURT¹, Ömer Nuri PAMUK², Bahar KURT¹

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu,

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Edirne.

ÖZET

Bağ dokusu hastalıklarına bağlı gelişen interstisyel akciğer hastalığı: Tanı ve tedavi yaklaşımları

Bağ dokusu hastalıkları sıklıkla torasik değişikliklere yol açan immünolojik aracılı bir grup sistemik hastalıktır. Bağ dokusu hastalıklarında solunum sistemi tutulumu sıklığı ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar arasında tespit ve seçilme yöntemlerine bağlı büyük farklılıklar vardır. Ancak bağ dokusu hastalıklarında pulmoner tutulum geliştiğinde mortalite ve morbidite artmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalığı, bu anlamda önemli bir grubu oluşturmakta ve genel insidansın %15 olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde halen bağ dokusu hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalığının tanı, tedavi, takip ve prognozu ile ilgili klinik sorunlar yaşanmaktadır. Hastalığın tanınma yöntemleri klinik yaklaşım, solunum fonksiyon testleri, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, bronkoalveoler lavaj ve cerrahi akciğer biyopsisini içermektedir. Tedavi ve ilaç seçiminde tartışmalar devam etmektedir. Bu derlemede her bir bağ dokusu hastalığı için ayrı ayrı tanı, solunum fonksiyon testi ve radyolojik özellikler, prognoz ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bağ dokusu hastalıkları, interstisyel akciğer hastalığı.

SUMMARY

Interstitial lung disease associated with connective tissue diseases: diagnosis and treatment approaches

Özlem KAR KURT¹, Ömer Nuri PAMUK², Bahar KURT¹

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Abant İzzet Baysal University, Bolu, Turkey,

² Division of Romatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey.

Connective tissue diseases are a diverse group of immunologically mediated systemic disorders that often lead to thoracic changes. There are huge differences between epidemiological studies depending upon method of ascertainment and selec-

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Özlem KAR KURT, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, BOLU - TÜRKİYE

e-mail: aghhozlem@yahoo.com

tion criteria regarding the incidence of respiratory involvement due to connective tissue diseases. However, increased mortality and morbidity develops pulmonary involvement due to connective tissue diseases. Interstitial lung disease constitute an important group in this respect and it is estimated that the overall incidence of 15%. Today, still diagnosis, treatment, follow-up, prognosis of Interstitial lung disease due to Connective tissue diseases (CTD-ILD) related clinical problems have been experienced. The diagnostic methods of disease include clinical approach, pulmonary function tests, high-resolution computed tomography, bronchoalveolar lavage and surgical lung biopsy. Treatment and selection of drugs are still controversial. In this review, a CTD-ILD, separately for each diagnosis, pulmonary function tests and radiological features, prognosis and treatment approaches were evaluated.

Key Words: Connective tissue diseases, interstitial lung disease.

Bağ dokusu hastalıkları (BDH) nedeni bilinmeyen, genetik temel üzerine çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen bir grup sistemik hastalıktır. Otoantikorlar, immünkompleksler, inflamatuvar mediyatör ve akut faz reaktanlarında yükselmeyle karakterizedir. Yoğun bağ dokusu içeren ve kanlanması fazla olan akciğerler bu hastalıklardan yüksek oranda etkilenir. Akciğerde başlıca tutulum yerleri parankim, plevra, trakeabronşiyal sistem, vasküler sistem, larenks ve solunum kaslarıdır. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), doğal bir klinik sonuç olarak ortaya çıkmaktadır ve genel insidansın %15 olduğu tahmin edilmektedir. İAH bir bağ dokusu hastalığının ilk bulgusu olabilir, ekstrapulmoner semptomlar birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir. İdiyopatik pulmoner fibrozise benzer klinik tablo ile gelen hastada BDH için dikkatli bir öykü ve otoimmün inceleme tanıya yardımcı olmaktadır. Ayırıcı tanı hem tedavi seçimi hem de prognoz açısından önemlidir.

İAH'nin %25 kadarı, herhangi bir BDH için spesifik belirtir ve bulgularla karakterize olmayan, ancak altta yatan bir otoimmün durumu düşündürülen, undiferansiye BDH bağlamında oluşur. Bu nedenle idiyopatik interstisyel pnömonilerden ayırımı zor olabilir.

Rutin kontroller anamnez, fizik muayene, solunum fonksiyon testi (SFT) ve klinik egzersiz testlerini, görüntüleme yöntemlerini, bronkoalveoler lavaj (BAL), akciğer biyopsisi ve bazı serum biyobelirteçlerinin kullanımını içermektedir.

İAH tüm bağ dokusu hastalıklarında gelişebilmekte, ancak prevalansı değişkenlik göstermektedir. En sık sistemik sklerozda, en az sistemik lupus eritematozus (SLE)'de görülmektedir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) ve SFT İAH'nin klinik önemini belirlemede en yararlı testlerdir. Özellikle sistemik skleroza bağlı İAH'de evrelemeye yardımcı net parametreler geliştirilmiştir (1). BT'deki tutulumun < %10 ve/veya DLCO > %65 ve/veya FVC > %75 olması sınırlı hastalığı gösterir.

Sıklıkla restriktif patern görülür (FVC ve FEV₁'de azalma). DLCO en duyarlı markır olup, hastalığın erken ev-

resinde ilk azalan parametredir. İAH olmaksızın gelişen pulmoner vasküler patolojilerde akciğer volümlerinde azalma olmadan DLCO ve DLCO/VA'da azalma olduğu bulunmuştur. Solunum kası ve/veya cilt tutulumuna bağlı gelişen ekstrapulmoner restriksiyonda normal DLCO ve eşlik eden volümlerde azalma görülür. Sigara ile ilişkili amfizem ve hava yolu değişiklikleri, akciğer hacimlerinde interstisyel anormalliklerin etkilerini azaltma eğilimindedir. Ancak tek başına İAH'de beklenenden daha düşük DLCO ve DLCO/VA değerleriyle ilişkilidir. Bu patern özellikle İPF ve romatoid artrite bağlı İAH'de sık görülür.

BAL özellikle infeksiyon ve diğer ayırıcı tanılarda (örn. ilaç reaksiyonuna bağlı eozinofili) yararlı olmasına rağmen, BAL'ın selüler özelliğinin prognostik önemi tartışmalıdır (2,3). İAH genellikle interstisyel pnömoni olarak adlandırılmaktadır.

2002 ATS/ERS konsensusuna göre İPF'nin histolojik ve radyolojik olarak BDH'ye bağlı İAH (BDH-İAH)'den farksız olduğu tanımlanmıştır (4). Bu nedenle BDH-İAH'de aynı sınıflandırma uygulanmaktadır. İAH histopatolojik sınıflaması Tablo 1'de sunulmuştur.

Yapılan çalışmalar İPF'de en sık patolojik paternin usual interstisyel pnömoni (UIP), BDH-İAH'de ise romatoid artrite dışında en sık nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) olduğunu göstermiştir (romatoid artritte en sık UIP) (5,6). Artık İPF'nin prognozunun

Tablo 1. İnterstisyel akciğer hastalığı histopatolojik sınıflama.

Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)
Usual interstisyel pnömoni (UIP)
Organize pnömoni (OP)
Respiratuar bronşiyolit ile ilişkili İAH (RB-İAH)
Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)
Difüz alveoler hasar (DAH)
Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)

BDH-İAH ile kıyaslandığında daha kötü olduğu bilinmektedir (7,8). Diğer nadir paternler; organize pnömoni; polimiyozit, romatoid artrit, Sjögren sendromu (SjS), SLE'de, lenfositik interstisyel pnömoni; SjS, romatoid artrit, difüz alveoler hasar; romatoid artrit, polimiyozit/dermatomyozit, SLE'de görülmektedir. BDH'ye bağlı gelişen İAH gelişim sıklığı ve en sık görülen histolojik paternler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak, romatoid artrit dışında BDH'ye bağlı NSİP ve ÜİP ayırımının yapılması prognostik bir ayırım sağlamadığı için cerrahi akciğer biyopsisi tedaviyi yönlendirmek için bu bağlamda gerekli değildir.

SKLERODERMA (SİSTEMİK SKLEROZ) ve İAH

Sistemik skleroz çok sayıda organda mikrovasküler tutulum ve yoğun kollajen depolanmasıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın ismi sert deri anlamında, ciltteki fibrozisi yansıtmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki prevalansı 250/1 milyon ve diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde kadınlarda 4-5 kat daha siktir. Tanı anında ortalama yaş genellikle 50'dir.

Amerikan Romatoloji Derneğine göre sistemik skleroz tanısında bazal pulmoner fibrozis bulgusu üç minör kriterden biri olarak kabul görmüştür (9). Akciğer tutulumunun sık görüldüğü ve prognozun kötü olduğu bir BDH'dir. Akciğer komplikasyonları, İAH ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'dur ve başta gelen iki mortalite nedenidir (10).

İPF'ye göre prognozu daha iyidir. Sistemik sklerozda tüm hastaların %25'inde klinik olarak belirgin İAH ve hastaların %13'ünde şiddetli restriktif akciğer hastalığı gelişir.

Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Sistemik sklerozun iki formu;

Tablo 2. BDH'ye bağlı gelişen İAH sıklığı ve en sık histolojik paternler.

BDH	İAH	İAH paterni
Ssc	+++++	NSİP >>> ÜİP
RA	++	ÜİP > NSİP > OP = DAD
PM/DM	++++	NSİP = OP > DAD > ÜİP
SjS	+++	NSİP > LİP > OP = ÜİP = DAD
SLE	+	NSİP > DAD = LİP = OP = ÜİP

BDH: Bağ dokusu hastalıkları, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, Ssc: Sistemik skleroz, RA: Romatoid artrit, PM/DM: Polimiyozit/dermatomyozit, SjS: Sjögren sendromu, SLE: Sistemik lupus eritematozus.

1. Sınırlı sistemik skleroz (eski CREST sendromu); subkütan kalsinoz, uzun Raynaud süresi, özefageal motilite bozukluğu, sklerodaktili, telenjektaziler ve daha belirgin dijital ülserlerle karakterizedir. Dolaşımda antisentromer antikolar %70 oranında pozitifdir. Sınırlı sistemik sklerozda PAH siktir. Hastaların 1/6'sında İAH gelişir.

2. Difüz sistemik skleroz; kısa Raynaud süresi, renal kriz ile karakterizedir. Hastaların %30'unda antitopoizomeraz antikolar bulunur. Antisentromer antikoları genellikle bulunmaz. İAH gelişimi daha sık olup, hastaların 1/3'ünde gelişir.

Scl-70 pozitiflerde daha sık İAH görülürken önemli PAH daha çok sınırlı cilt tutulumunda ve antisentromer pozitif kadınlarda daha siktir.

Sistemik skleroz için yüksek spesifisiteye sahip üç önemli otoantikör;

1. Topoizomeraza karşı oluşan antikolar (ATA veya anti Scl-70),
2. Antisentromer antikoları (ACA),
3. Anti-RNA polimeraz 3 (ARA).

ATA antikoları ile İAH gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır; ACA pozitifliği, İAH gelişimiyle ilişkisiz ancak PAH gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (11). İAH saptanan hastaların yarısında ATA negatif olması nedeniyle İAH gelişimi için markır olabilecek başka otoantikörlerin varlığının araştırılması gerekiyor.

Sistemik skleroza bağlı İAH, çoğunlukla asemptomatiktir, klinik bulgular ileri evrede ortaya çıkar. Yarıdan fazla hastada hafif hastalık bulguları vardır. Kuru öksürük, dispne ve genel güçsüzlük en sık semptomlardır. Bu semptomlar hasta tarafından egzersizdeki eklem ve kas kısıtlaması nedeniyle göz ardı edilir. Fizik muayenede bazallerde velcro raller duyulur, çomak parmak nadirdir. İleri evrede siyanoz ve sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir.

Takipte SFT önemlidir. En önemli parametre FVC ve DLCO'dur. DLCO'da problem PAH'tan da etkilenmesidir. Total akciğer kapasitesi FVC'ye göre egzersiz eforuna daha az bağımlı ama FVC'ye çok belirgin katkısı yoktur. Sistemik skleroza bağlı İAH olan hastaların %50'sinde asemptomatik iken SFT'de erken bozulma (ilk üç yılda) tanıya katkı sağlayabilir. Ciddi restriktif patern (FVC < %55) ancak %16 hastada gelişir (12).

Sistemik skleroza bağlı İAH'lı hastalarda fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde kardiyopulmoner egzersiz testi ve altı dakikalık yürüme mesafesi önemlidir. Farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin etkisini değerlendirmede, sağkalımın öngörülmesinde faydalıdır.

Radyolojik Özellikleri

Sistemik skleroza bağlı İAH hastalarının çoğunluğu erken dönemde asemptomatik olması nedeniyle sistemik skleroz tanı aşamasında yüksek çözünürlüklü BT, DLCO ve altı dakika yürüme testi yapılmalıdır. DLCO düzeylerinin azalması diğer akciğer fonksiyon parametrelerine göre hastalığın yüksek çözünürlüklü BT'deki tüm morfolojik boyutlarıyla daha iyi korele olduğu bulunmuştur.

Akciğer grafisi tanıda duyarlı değildir. Tanıda FVC düşük tüm sistemik skleroz hastalarına yüksek çözünürlüklü BT çekilmelidir. Yüksek çözünürlüklü BT'de total akciğer volümünün > %20 fibrozisten etkileniyorsa yüksek progresyon riski taşıyor anlamına gelir. Ancak yüksek çözünürlüklü BT için oturmuş bir skorlama sistemi yoktur. Rekonstrükte imajlar hastalığın ilerlemesi ve tedavi yanıtını değerlendirmede önemli olabilir.

BAL Özellikleri

BAL'ın tanı değeri tartışmalı olmakla birlikte infeksiyonu dışlamak veya alveolit varlığını doğrulamak için yararlıdır. BAL'da görülen nötrofilin prognostik değeri tartışmalıdır. BAL'da artmış selülarite fibrozisin derecesini yansıtmakta, ancak SFT ve yüksek çözünürlüklü BT'ye çok az şey kattığı düşünülmektedir. BAL'da tespit edilen nötrofilinin tedavi edilmemiş hastalarda progresif hastalığa bağlı olduğunu ve bu hastalarda oral siklofosamid tedavisinin daha iyi sonuç verdiğini gözleyen çalışmalar mevcuttur. Daha önceki çalışmalarda, yaygın fibrotik hastalıkta BAL nötrofilisi saptanırken, daha az ilerlemiş hastalıkta ise BAL eozinofilisi bulunduğu gösterilmiştir (özellikle BT görünümleri akciğer inflamasyonunu düşündürdüğünde). Yapılan bir çalışmada 201 hastaya lavaj uygulanmış, 101'inde anormal hücresel durum saptanmış, bir yıldaki hastalık progresyonu veya siklofosamid yanıtı açısından bağımsız bir prediktör olduğu bulunmamıştır (13).

Akciğer Biyopsisi

Sistemik skleroza bağlı İAH'de akciğer biyopsisi tedavi planlamasında rutin bir işlem değildir. Histopatolojik tanıda VATS en sık kullanılan akciğer biyopsisi yöntemidir. Açık akciğer biyopsisi gerekebilir, ama invaziv bir yöntemdir. Transbronşiyal biyopsi malignite ve infeksiyonu ekarte etmede yarar sağlar, sınırlı materyal elde edildiğinden İAH'de tanı değeri sınırlıdır. Sistemik skleroza bağlı İAH'de biyopsi paterni sonuçla ve prognozla ilişkili bulunmamıştır. NSİP %76 oranında en sık rastlanan histolojik görünüm olup, bunu ÜİP %11 oranıyla izlemektedir. Sistemik skleroza bağlı İAH'de NSİP ve ÜİP'de yüksek çözünürlüklü BT bulgularıyla akciğer biyopsisi bulgularının korelasyonunun oldukça iyi olduğu

gösterilmiştir. Akciğer biyopsisinin klinik bulgular ve yüksek çözünürlüklü BT bulguları arasında bir çelişki olması durumu dışında, sistemik skleroza bağlı İAH olan hastalarda gerekli olmadığı kabul edilmektedir.

Sistemik sklerozda CTGF ve CCL2 (MCP1) gibi kemokinler fibrozis belirteci olarak kullanılabilir. Patogenezde önemlidirler, ayrıca tedavi hedefi olabilirler. Sistemik skleroza bağlı İAH'de epitelyal hücre ürünleri KL-6, sürfaktan protein D serumda artmıştır (IPF'ye benzer). Akciğerdeki hasar veya onarımın derecesini gösterir. KL-6 düzeyleri hastalık şiddeti ve progresyon ihtimalini belirlemede faydalıdır, sistemik skleroza bağlı İAH'de epitelyal hasarı daha direkt gösteren DTPA kullanılabilir. Sistemik sklerozda DTPA İAH ilerlemesinde prediktif olabilir. Hızlı DTPA azalması epitelyal hücre disfonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Ancak DTPA kullanımı sigara içenlerde sınırlı bilgi sağlar.

Tarama

Tüm sistemik skleroz hastaları İAH açısından taranmalıdır. Özellikle difüz deri tutulumu olan, Scl-70 pozitif hastalar düzenli olarak İAH yönünden taranmalıdır.

Tanı esnasında ve sonrasında yıllık SFT yapılmalı, İAH şüphesi varsa yüksek çözünürlüklü BT istenmelidir. Orta veya şiddetli sistemik skleroza bağlı İAH varsa düzenli izlem yapılmalıdır. Beş yılda difüz sistemik sklerozda %38, sınırlı deri tutulumunda %18 İAH gelişme riski mevcuttur.

Antisentromer, anti-RNA polimeraz İAH'ye karşı koruyucu olup, difüz tutulumlu sistemik sklerozda erken dönemde İAH tanıda bile olabilir.

Tedavi

Tedavi kararı zordur. Yüksek çözünürlüklü BT yaygın kullanımıyla önemsiz birçok hastaya erken tanı konulabilmektedir. Sistemik skleroza bağlı İAH'lerin çoğu ilerlemeyebilir. Hafif hastalar progresyon riski az olduğundan tedavisiz izlenir. Kötüleşme dokümanate edilirse tedavi başlanmalıdır. Hafif, yavaş progresif hastalıkta agresif tedavi hastaya zararlı olabilir. Tedavi kararı verme, progresyonu yavaşlattığı gösterildiği için önemlidir.

Aktif tedavi uzun dönem steroid ve siklofosamidten oluşur. Siklofosamid oral veya aylık infüzyon şeklinde verilebilir. Çalışmalarda önerilen siklofosamid 2 mg/kg oral veya 600 mg/m² aylık doz şeklindedir.

BDH içinde randomize kontrollü çalışmalar sadece sistemik skleroza bağlı İAH için yapılmıştır. Skleroderma Çift Kör Çok Merkezli Akciğer Çalışması (SLS)'nda dispne ve aktif alveoliti olan 158 erken sistemik skleroza bağlı İAH hastasına bir yıl siklofosamid (2 mg/kg

oral) veya plasebo verilmiştir. Oral siklofosfamid grubunda küçük ama anlamlı, olumlu FVC farkı saptanmıştır. Ancak FVC düzelmesi siklofosfamid sonrası altı ay sürmüştür ve 24 ay sonra fark anlamlılığını kaybetmiştir (14).

Hoyle ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada ise siklofosfamid aylık infüzyon, takiben azatioprin ve alterne 20 mg prednizolon uygulanmıştır. Tedavi grubunda yalnızca anlamlı olmayan FVC düzelmesi gözlenmiş, DLCO ve dispne anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Yan etki riskinde artış saptanmazken, çalışma sonuçları bu tedaviyle SFT'nin stabilize olduğu şeklinde yorumlanmıştır (15).

Azatioprin çalışmalarına baktığımızda, sistemik skleroza bağlı İAH'de siklofosfamidten daha az etkili bulunmuştur (16). FVC ve DLCO siklofosfamid grubunda stabil kalmış, azatioprin grubunda ise azalmıştır. Sonuçta azatioprinin, siklofosfamid sonrası idamede etkili bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Nannini ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel çalışmada 12 ay siklofosfamid sonrasında, FVC'de +%4.73, DLCO'da +%7.48 düzelmeye görülmüştür. Her ikisi de anlamlıdır (17). Ancak, optimum tedavi süresi henüz kesinlik kazanmamıştır. Siklofosfamid kesilince 12 ayda akciğer fonksiyonları kötüleşebilmektedir. Ancak oral siklofosfamid özellikle uzun dönemde toksiktir. SLS-1 çalışmasına göre en az 2-3 yıl devam edilmesi önerilmektedir (14).

İdame tedavi düşük doz steroid ve azatioprin ile fayda sağlanmış, MMF ve rituksimab ile gözlemsel faydalar bildirilmiştir. Devam etmekte olan SLS-2 çalışmasında bu ilaçlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Lenfosit proliferasyon inhibitörü MMF ile sistemik skleroza bağlı İAH'li hastalarda SFT'de düzelmeye veya stabilizasyon bildirilmiştir. MMF 2 g/gün olumlu sonuçlar olmakla birlikte, MMF ile randomize kontrollü çalışma halen yoktur. İmatinib mesilat, bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve KML tedavisinde etkili olup, fibrotik hastalıkların tedavisinde ümit verici bulunmuştur. Ancak sistemik skleroza bağlı İAH'de etkisi bilinmemektedir. Endotelin reseptör antagonisi (bosentan) sistemik skleroza bağlı İAH'de etkisiz bulunmuştur. Şiddetli sistemik skleroz için immünoablative tedavi ve sonrasında olog kemik iliği transplantasyonu önerilmiştir, ancak sistemik skleroza bağlı İAH'de etkisi bilinmemektedir (Deneysel bir tedavi).

Akciğer transplantasyonu medikal tedaviye yanıtız hastalarda düşünülebilir. Bir yıllık sağkalım %68, üç yıllık sağkalım %46'dır. Yıllık mortalite sistemik skleroza bağlı İAH ile idiyopatik İAH'de benzerdir.

Prognoz

Dokuz yüz elli üç hastalık sistemik skleroz serisinde şiddetli İAH olanlarda dokuz yılda %30 sağkalım saptanırken, majör organ tutulumu olmayanlarda sağkalım %72 olarak bulunmuştur (12). PAH 10 yıldan sonra, daha geç oluşan bir komplikasyondur. Bunun yanında İAH, sistemik sklerozun erken bir komplikasyonudur. İAH, difüz deri tutulumunda özellikle ilk beş yılda gözlenir. Sistemik skleroza bağlı İAH'de median sağkalım yaklaşık 5-8 yıldır. Sistemik skleroza bağlı İAH-PAH'ta ise mortalite sistemik skleroza bağlı İAH'ye göre artmıştır. Üç yıllık sağkalım sistemik skleroza bağlı İAH-PAH'ta %28, sistemik skleroza bağlı PAH'ta %47 olarak bulunmuştur (18). Sistemik skleroza bağlı İAH çalışmalarından PAH olan olgular dışlandıkları için ideal tedavi henüz bilinmemektedir. Sklerodermada PAH varlığında sağkalım daha kötü bulunmuştur (19).

Romatoid Artrit ve İAH

Simetrik küçük eklemlerde tutulum, eklemlerde deformite, erozyon gelişimi ve eklem dışı tutulum bulgularının sıklıkla eşlik ettiği kronik, multisistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır. En sık görülen BDH'dir. Tanıda Anti-Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) ve romatoid faktör varlığı önemli olup, romatoid faktör ve anti-CCP pozitiflerde prognoz ve eklem dışı tutulum daha kötüdür. Prevalansı %0.5-1, kadınlarda 2-3 kat sık ve tanı yaşı 35-50 arasındadır.

Akciğer hastalığı büyük oranda tanıdan sonraki ilk beş yıl içerisinde ortaya çıkar. En sık plevra hastalıkları ve İAH görülür. Pulmoner fibrozis gelişen romatoid artrit hastaları İPF hastalarına göre sıklıkla daha genç yaşadadır. Romatoid artrit İAH sıklığı, seçilme kriterlerine ve tanı yöntemine göre değişir (%5-58). Sigara en önemli risk faktörüdür (4).

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri

İAH sıklıkla artrit bulgularından sonra ortaya çıkar. Yaklaşık %20 gibi bir oranda ise eklem bulgularından önce akciğer tutulum bulguları gelişir. Belirgin poliartrit nedeniyle oluşan hareketsizlik egzersiz dispnesini maskeleyebilir. Romatoid artritli İAH'li hastalar ciddi akciğer fonksiyonları bozulmadan genelde asemptomatiktir. En sık görülen solunum semptomları ilerleyici dispne ve kuru öksürüktür. Romatoid faktör düzeyi yüksek, HLA-B8, HLA-Dw3 pozitifliği ve romatoid nodülleri olan hastalarda interstisyel tutulum daha sık bulunmuştur.

SFT içinde en çok kullanılan parametreler total akciğer kapasitesi, vital kapasite, FEV₁ ve DLCO'dur. Restriktif bozukluk tipik olmakla birlikte mikst paternler de görülebilir. En duyarlı değişken DLCO'dur. Yapılan bir çalış-

mada DLCO'nun beklenen değerinin < %54'ü olmasının, hastalık progresyonu açısından yüksek derecede özgül bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (20).

Dawson ve arkadaşları romatoid artritli hastaların %80'inde DLCO düşüklüğü, %5-15 olguda restriktif patern bulmuşlardır. Akciğer tutulumunu saptamada her romatoid artrit hastasına SFT yapmak, maliyet-etkin bir yaklaşım değildir. Eğer dispne veya öksürük varsa akciğer volümleri ve DLCO'yu da içeren SFT yapılmalıdır. DLCO beklenenin < %70 olması yüksek çözünürlüklü BT gibi ileri tanınal yöntemler için eşik değer olmalıdır (21).

Egzersiz testleri, SFT, akciğer grafisi veya yüksek çözünürlüklü BT'si normal olan hastalarda erken evrede egzersiz ile indüklenen hipoksemi ve alveoloarteryel oksijen gradiyentinde artış saptanması ve altı dakika yürüme testinde yürüme mesafesinde azalma ve arteriyel desatürasyon taniya yardımcıdır.

Eski, sadece akciğer grafisi çalışmalarına göre %5, SFT, DLCO çalışmalarında %33-41, yüksek çözünürlüklü BT çalışmalarında romatoid artritte %20-63, romatoid artrit otopsi serilerinde 1/3 olguda İAH saptanmaktadır. Retrospektif çalışmalarda klinik anlamlı İAH sıklığı %6.3-9.4 olarak bildirilirken, muhtemelen olguların çoğu progresif değildir.

Romatoid artritte diğer BDH'lerin aksine ÜİP paterni daha sık, ikinci sırada NSİP paterni görülür. Akciğer tutulumu olan hastalarda mortalite akciğer kaynaklıdır. Yapılan bir çalışmada romatoid artritli 144 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş, 10 yıllık takipte, patolojik tanısı ÜİP olan 57 hastanın 45'i takipte ölmüştür ve mortalite akciğere bağlı nedenler ağırlıklı bulunmuştur. NSİP olan 16 hastanın ise sadece ikisi kaybedilmiş ve ölüm sebebi akciğer dışı nedenler olarak bulunmuştur. ÜİP paterninin prognozu NSİP'ten kötü bulunmuştur (22).

Başka bir çalışmada 362 patolojik ÜİP tanılı hasta 269 İPF ve 93 BDH hastası değerlendirilmiştir. BDH-ÜİP'si olan hastalardaki prognozun İPF olan hastalara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (23).

Tedavi

Romatoid artrite bağlı-ÜİP tedavi yanıtı ile ilgili randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Progresif İAH agresif tedavi gerektirmektedir. Steroid, azatioprin, siklosporin ve siklofosfamidin etkili olduğuna dair veriler mevcuttur.

Hızlı ilerleyen ve yaygın hastalık oral veya aylık siklofosfamid ile tedavi edilebilir. Pnömosistis profilaksisi verilmelidir. Hafif ama progresif hastalıkta azatioprin ve steroidle tedavi önerilmektedir. Tedavi etkisizse azaltılıp

kesilmelidir. Rituksimab tedaviye refrakter romatoid artrit tedavisinde eklem bulgularında etkili, ancak romatoid artrite bağlı İAH'de etkisi belirsizdir. TNF blokerlerinin romatoid artrite bağlı İAH'de etkili olduğu bildirilmiştir, tersine toksisite ve İAH'de kötüleşme bildiren olgular da mevcuttur.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS ve İAH

Akciğer dahil tüm organları tutabilen otoimmün bir hastalıktır. Prevalansı 18.3-40/100.000 ve kadınlarda erkeklere göre 6-10 kat fazla görülür. Akciğer plevra tutulumu %50-60 olup, solunum sistemi tutulumu erkeklerde daha yaygındır.

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri

Tanı yöntemine göre değişmekle birlikte İAH sıklığı %3-13'tür. Geç dönemde sıktır. Anti-Ro pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (İAH'de %81'e karşı %38). Yavaş seyirli öksürük, efor dispnesi ve rekürren plöretik ağrı en sık semptomlarıdır. Akut pnömonit sonrası da gelişebilir. Tanıda SFT'de FVC ve DLCO ile yüksek çözünürlüklü BT değerlidir. Biyopsi nadiren gereklidir.

SLE-İAH'de, interstisyel lenfositik infiltrasyonlar, interstisyel fibrozis ve bal peteğinin bulunduğu nonspesifik değişiklikler bildirilmiştir. SLE'de NSİP'nin insidansı tam olarak belirlenememiştir. Yine de mevcut kanıtlar SLE'de yüksek çözünürlüklü BT ile gösterilen pulmoner fibrozisin en fazla NSİP paternine uyduğunu göstermektedir. Bu hastaların bir kısmında ilk lupus pnömonisinin ardından fibrozis gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi

SLE-İAH tedavisiyle ilgili kontrollü çalışma yoktur. Tedavi diğer BDH-İAH'ye benzerdir (24-26). Semptomatik hastada oral steroid önerilir. Bir çalışmada 1 mg/kg oral prednizolon ile 14 hastada düzelme bildirilmiştir. Yedi yıllık izlemde iki hasta İAH'den, biri pnömoniden kaybedilmiştir. Optimal immünsüpresif tedavi bilinmemekle birlikte siklofosfamid, azatioprin ve MMF kullanılabileceği önerilmektedir.

SJÖGREN SENDROMU ve İAH

En sık üç otoimmün hastalıktan biridir. Sikka sendromuna yol açan, ekzokrin bezlerde lenfositik infiltrasyon ile karakterli inflamatuvar bir BDH'dir. Primer SjS veya sekonder SjS olarak bilinen romatoid artrit (en sık), SLE ve progresif sistemik skleroz gibi diğer BDH'lerin beraberinde ortaya çıkabilir. Kadın/erkek oranı 9'dur. Sikka semptomları vardır. ANA, Anti-Ro ve La, romatoid faktör pozitifliği önemlidir. Epiteyal lenfositik infiltrasyon sonucu ekstrasgladüler tutulum %40 gibidir.

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri

Kullanılan tanı yöntemine bağlı akciğer tutulumunun sıklığı %9-75 arasında değişir. Küçük hava yolu hastalığı ve İAH'lerin çeşitli formlarından oluşur. En sık egzersiz dispnesi ve kuru öksürük görülür. Fizik muayenede en sık inspiratuvar raller bulunur. SFT'de genellikle DLCO, TAK ve VK'de düşüş ile restriktif bir patern, yanı sıra hava yolu hastalığına bağlı obstrüktif ve mikst paternler olabilir. NSİP, lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), primer pulmoner lenfoma ve difüz interstisyel amiloidoz gibi İAH'nin çeşitli histolojik paternleri primer Sjs'de görülür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada en sık paternin NSİP sırasıyla organize pnömoni, ÜİP, LİP olarak bulunmuştur (27). LİP nispeten sıktır. SS'lilerde %1'i LİP, LİP'ilerin %25'i Sjs'dir. LİP'li Sjs'lilerde kadın hakimiyeti vardır. Dispne, ateş, kilo kaybı görülür. %80'inde poliklonal hipergamaglobulinemi vardır. Foliküler bronşiyolitli birlikteliği sıktır. İleri evrede interstisyel fibrozis ve balpeteği olabilir. SS yavaş ilerleyici bir hastalıktır. Ekstraglandüler tutulum ve lenfoma varsa hızlı seyredir.

Tedavi

LİP, organize pnömoni ve folliküler bronşiyolitinin tedavisinde steroid kullanılır. Sjs ilişkili ÜİP ve NSİP genelde steroid ve/veya immünsüpresif (azatioprin gibi) ile tedavi önerilmekte ancak hastalığın seyrine olan katkısıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (28). Ritüksimabla düzelen Sjs pulmoner tutulum olguları bildirilmiştir.

Dermatomiyozi/Polimiyozi ve İAH

Yavaş seyirli proksimal kas güçsüzlüğü, kas enzimlerinde artış (özellikle CK), miyojenik tutulumlu elektromiyografi bulguları, kas biyopsisinde inflamasyon varlığı yanında dermatomiyozi için tipik deri bulgularının olmasıyla tanı konulur. İAH'nin yanı sıra solunum kası tutulumuna bağlı hipoventilasyon ve aspirasyon pnömonisi görülebilir. Dermatomiyozi/polimiyozi hastalarında alta yatan maligniteler açısından dikkatli bir araştırma yapılması gerekir. Dermatomiyozi için daha yüksek olmak üzere akciğer kanseri riski yüksek bulunmuştur (29).

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Özellikleri

Artrit/artralji ve > 45 yaş olma İAH ile ilişkili bulunmuştur. Pulmoner tutulum yıllar öncesinde meydana gelebilir, aynı anda ortaya çıkabilir veya kas bulgularını takip edebilir. Polimiyozi-İAH olan hastaların %40-80'inde antisentetaz antikörleri saptanmaktadır (en sık anti-Jo1). Antisentetaz sendromu, antisentetaz antikor pozitifliği ile polimiyozi, artrit ve İAH birlikteliği olarak tanımlanır. İAH bu klinik antite içinde %40 gibi ciddi mortalite ile ilişkilidir. Dermatomiyozi/polimiyozi-İAH'si olan hastalarda serum SP-D seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Miyozit-İAH'de; amiyopatik dermatomiyozi, ilk FVC < %60 olması, Anti-Ro ve anti-Jo-1 pozitifliği, ciddi ve progresif İAH ile ilişkili bulunmuştur. NSİP en sık görülen histopatolojik alt tiptir. ÜİP, DAD ve organize pnömonide görülebilir.

Tedavi

Miyozit-İAH kontrollü çalışma yoktur. Steroidlere %50 iyi yanıt verir. Siklofosamid, azatioprin, MTX, siklosporin, IMG verilebilir. Siklosporin erken, yavaş progresif, nondifüz İAH'de uygun tedavi seçeneğidir. Kalsinörin antagonisti takrolimus CsA'ya dirençli İAH'de etkili bulunmuştur. MMF etkili bulunan diğer bir ilaçtır.

ANKİLOZAN SPONDİLİT

İntervertebral, kostovertebral ve sakroiliyak eklemlerin ankilozu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. HLA-B27 ile ilişkisi belirgindir. Erkeklerde daha sıktır ve ağır seyredir. İnflamatuvar bel ağrısı ilk yakınmadır. En sık İAH formu apikal fibrobüllöz hastalıktır; 1.3-30 oranında görülür. Erkeklerde daha fazla görülür. Erken unilateral ve asimettiktir, ileri evrede simetrik olabilir. Nodül, kist, kavite, bronşektazi, intrakaviter miçetoma oluşabilir, hemoptizi nedeni olabilir. Hiçbir tedavi apikal fibrobüllöz hastalığın seyrini etkilemez. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar pulmoner fonksiyonları düzeltmez. Süperinfeksiyonlar tedavi edilmelidir. Aspergillomda majör kanama varsa cerrahi düşünülebilir. TNF blokerleri klinik hastalığa çok etkilidir ancak pulmoner etkisiyle ilgili yeterli veri yoktur. Tüberküloz reaktivasyonu en önemli yan etki olup, infliksimabta tüberküloz reaktivasyonu diğerlerinden daha belirgindir.

SONUÇ

BDH'lerde interstisyel akciğer tutulumu yaygındır ve yaşamı tehdit edebilir. Akciğer tutulumunun mevcut olup olmadığının ve varsa derecesinin araştırılması için ayrıntılı bir inceleme yapılmalıdır. Rutin kontrollerde klinik değerlendirme, SFT ve egzersiz testleri, görüntüleme yöntemleri, BAL, akciğer biyopsisi ve KL-6 ve SP-D gibi bazı serum belirteçleri yapılmalıdır. Hedefe yönelik tedavinin başlatılması için akciğer tutulumunun erken saptanması çok önemli ancak solunum semptomları başladığı sırada akciğer parankimindeki hasar geri dönüşsüz olabilir. BDH olan her hasta akciğer tutulumu açısından ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Ayrıca, bunun tersi de doğrudur, yani her difüz İAH paterninde bir bağ dokusu bozukluğu araştırılmalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248-54.
2. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, König G, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 400-6.
3. Goh NSL, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2005-12.
4. American Thoracic Society/European Respiratory and Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
5. Lee H, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho J, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019-27.
6. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004; 232: 81-91.
7. Renzoni E, Rottoli P, Coviello G, Perari MG, Galeazzi M, Vagliasindi M. Clinical, laboratory and radiological findings in pulmonary fibrosis with and without connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 570-7.
8. Park JH, Kim DS, Park I, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-11.
9. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
10. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4.
11. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticitromere, Scl-70, and nuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 399-412.
12. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-44.
13. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al; Scleroderma Lung Study Research Group. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 91-8.
14. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66.
15. Hoyle RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962-70.
16. Nadashkevich O, Davis P, Fritzier M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 205-12.
17. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R124.
18. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapic F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-7.
19. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(Suppl 3): iii25-31.
20. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 517-21.
21. Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med* 2011; 2011: 872120.
22. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 1411-7.
23. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-11.
24. Cheema GS, Quismorio FPJ. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 424-9.
25. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FPJ. A longterm study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 48-56.
26. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130: 30-6.
27. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489-95.
28. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: current concepts. *Adv Intern Med* 2001; 47: 191-217.
29. Chen JJ, Jan Wu YJ, Lin CW, Fan KW, Luo SF, Ho HH, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 639-46.