

Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı: Tanı ve tedavi yaklaşımları

Connective tissue diseases related interstitial lung disease: diagnostic and treatment approaches

Ayten Yazıcı, Ayşe Çefle

Kocaeli Üniversitesi Kocaeli Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Özet

Bağ dokusu hastalıkları nedeni bilinmeyen sistemik inflamatuvar bir hastalık grubudur. En sık tutulan organlardan biri akciğerler olup en ciddi tutulumlarından biri interstisyel akciğer hastalığıdır. Hastalığın prognozu histopatolojik paternlerle sıkı ilişkilidir; romatoid artrit dışındaki bağ doku hastalıklarında en sık görülen histopatolojik patern nonspesifik interstisyel pnömonidir ve prognozu diğerlerine göre daha iyidir. Romatoid artritte ise kötü prognoza sahip olan *usual* interstisyel pnömoni sık görülmektedir. Önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu için interstisyel akciğer hastalığının tanısının konması ve erken tedavi edilmesi önemlidir. Tanıda özellikle solunum fonksiyon testleri ve karbonmonoksit difüzyon kapasite ile görüntüleme önemli yer tutar. Tedavi ile ilgili çok az randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Asemptomatik ve hafif olgulara takip önerilmektedir. Ağır hastalık aktivitesi olan veya progresyon gösteren hastaların immünosüpresif ajanlarla tedavi edilmesi önerilmektedir. Bu derlemede bağ doku hastalığı ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının güncel tanı ve tedavi yaklaşımları anlatılmıştır.

Anahtar sözcükler: Bağ dokusu hastalığı, romatoid artrit, sistemik skleroz, interstisyel akciğer hastalığı

Summary

Connective tissue diseases are a group of idiopathic systemic inflammatory disease. Lung is one of the most frequently involved organs; and one of the most serious involvement is interstitial lung disease. Prognosis is closely related to histopathological patterns. In connective tissue diseases except rheumatoid arthritis, the most common histopathological pattern is nonspecific interstitial pneumonitis; and it has better prognosis than other patterns. In rheumatoid arthritis, usual interstitial pneumonia with poor prognosis is common. Early diagnosis and treatment is important because interstitial lung disease is a major cause of mortality and morbidity. Pulmonary function tests with diffusing capacity of carbon monoxide and imaging are particularly important for diagnosis. There are very few randomized controlled trials about treatment. It is recommended that to be follow-up in asymptomatic and mild patients and to be treated with immunosuppressive agents in patients with severe disease activity or progressive diseases. In this review, we describe the current diagnostic and treatment approaches.

Keywords: Connective tissue disease, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, interstitial lung disease

Bağ dokusu hastalıkları (BDH) nedeni bilinmeyen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalık grubu olup birçok organı tutabilir. En sık etkilenen organlardan biri de akciğerlerdir. Akciğerlerin her kompartmanı (alveoller, interstisyum, plevra, damarlar, lenfatikler, küçük ve büyük

yük hava yolları) bu hastalıktan etkilenebilir ve sıklıkla birden fazla kompartman aynı anda tutulur. En ciddi akciğer tutulumlarından biri interstisyel kompartmanda değişik derecelerde inflamasyon ve fibrozis ile karakterize olan interstisyel akciğer hastalığıdır (İAH). İAH has-

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Ayten Yazıcı. Kocaeli Üniversitesi Kocaeli Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.
e-posta: burakdefy@hotmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.16.55264
Karekod / QR code:



tanının hayat kalitesini belirgin olarak etkileyebilir ve mortaliteye neden olabilir.^[1,2] Bu nedenle BDH olanlarda erken dönemde İAH tanısının konması ve erken tedavi edilmesi önemlidir.

Prevalans ve Risk Faktörleri

Genel olarak prevalansı %15 civarında olup değişik çalışmalarda ve hastalık gruplarında prevalans %1–80 arasında değişmektedir.^[3–6] Bu geniş aralığın nedeni altta yatan BDH ve İAH tanısı için kullanılan tanısal yöntemin farklılığıdır. Tanı için kullanılan yöntemlere göre sıklık değişmektedir; özellikle radyolojik yöntemler kullanıldığında sıklık daha da yüksek değerlere ulaşmaktadır. Mesela romatoid artrit (RA) klinik olarak İAH tanısı konusunda prevalans yaklaşık %5 iken akciğer grafisi ile bu oran %1–5 olarak bildirilmektedir. Oysa İAH tanısı için solunum fonksiyon testleri (SFT) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) kullanıldığında bu sıklık %40'lara, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile %60–80'lere çıkmakta, akciğer biyopsisi yapılan serilerde ise bu oran %80'lere varmaktadır.^[1,2,4] Benzer şekilde sistemik sklerozda (SSc) akciğer biyopsisi yapılan serilerde sıklık %60–90 iken sadece klinik bulgular baz alındığında sıklık %26, akciğer grafisi baz alındığında ise %22 olarak bildirilmiştir.^[1,2,5] Altta yatan BDH göre sıklığa bakıldığında genel olarak en sık SSc'de, en az sıklıkta ise sistemik lupus eritematozusta (SLE) İAH saptandığı görülmektedir (**Tablo 1**).^[3,6]

İAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri altta yatan hastalığa bağlı olarak değişmektedir. RA'da hastalık şiddeti, erkek cinsiyet, ileri yaş ve sigara içimi İAH ile ilişkili bulunmuş, bu faktörlerin varlığında İAH sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Seroloji birçok BDH için İAH ile ilişkili risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. RA ile ilgili çalışmalarda özellikle >100 ünitenin üzerindeki romatoid faktör (RF) ve anti-sıklık sitrülünlenmiş peptid (CCP) değerlerinde İAH sıklığının arttığı bildirilmiştir.

tir.^[1,3,6,7] Yine anti-topoizomeraz 1 antikor pozitif olan SSc hastalarının %85'inde İAH geliştiği saptanmıştır.^[2,8] SSc'de ayrıca etnisite (Afrikan Amerikalı olmak), hipotiroidizm varlığı, kardiyak tutulum varlığı, yüksek cilt skoru ve yüksek CPK değerleri İAH ile ilişkili bulunmuş ve gastroözofageal reflünün ve özofagus dismotilitesinin de ek risk faktörlerinden olduğu bildirilmiştir. SLE'de ise ileri yaş, uzun hastalık süresi özellikle 10 yıldan uzun süreli hastalık, Raynaud fenomeni, anti U₁-RNP varlığı İAH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (**Tablo 1**).^[3,8]

Klinik

Genelde İAH tanısı, BDH'den sonra veya eş zamanlı olarak konmaktadır; fakat bazen ilk bulgu İAH'ye ait olabilir. Bu durumda tanısal sıkıntılar yaşansa da altta yatan BDH'ye ait belirti ile bulguların dikkatle araştırılması (artrit, sabah tutukluğu, kas güçsüzlüğü, ateş, ciltte kalınlaşma, makinist eli, Raynaud fenomeni, raş, cilt ve mukozal kuruluğu vb.) ve serolojik tetkiklerin istenmesi tanıya yardımcı olabilir. BDH'ye ait belirti ve bulgu saptanmayan hastalarda serolojik tetkiklerin istenmesinin tanı açısından pek yararlı olmadığı belirtilmektedir. Özellikle İAH'nin bir formu olan idiopatik interstisyel fibrozisli hastalarla yapılan bir çalışmada, bu hastalarda bakılan serolojik testlerin sonuçlarının normal kişilerden farklı olmadığı, pozitiflik oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir.^[3,9]

İAH tanısı başlangıçta BDH tanısı için tesadüfen istenen akciğer grafisinde saptanabileceği gibi solunum yetmezliği veya daha ağır tablolarla da karşımıza çıkabilir. Birçok hasta başlangıçta asemptomatik olup sonrasında nonspesifik bulgular geliştirir. En sık bulgu tedricen artan efor dispnesi ile kuru öksürüktür; bu semptomlar çoğunlukla yavaş ilerler. BDH'nin kendisinden kaynaklanan veya İAH'ye bağlı gelişen genel halsizlik, kondisyon-suzluk, BDH'a ait kas güçsüzlüğü ve eklem bulguları nedeni ile efor dispnesi bazen hasta tarafından fark edilme-

Tablo 1. Bağ dokusu hastalığında interstisyel akciğer hastalığı sıklığı ve risk faktörleri.^[3,6]

Bağ doku hastalığı	Prevalans	İlişkili faktörler
Romatoid artrit	%1.6–41	Yaş, sigara, seroloji (RF, CCP), erkek cinsiyet, hastalık şiddeti
İnflamutar miyopatiler	%5–80	Etnik köken, seroloji (anti amino açıl-tRNA sentetaz, anti MDA-5 Ak)
Skleroderma	%45–70	Etnik köken, diffüz tutulum, seroloji (anti-topoizomeraz), hipotiroidizm, yüksek cilt skoru, yüksek CPK, kardiyak tutulum
Sjögren sendromu*	%9–75	Tutarsız veri
Sistemik lupus eritematozus	%1–15	Yaş, hastalık süresi, seroloji (anti-U ₁ RNP)
Mikst bağ dokusu hastalığı	%20–70	Sınırlı veri

*Sadece İAH değil, tüm akciğer tutulumları verilmiştir. CCP: Sıklık sitrülünlenmiş peptid, CPK: Kreatin fosfokinaz, RF: Romatoid faktör

yebilir.^[1,3,5,7,10] RA'lı hastaların %90'ında İAH öncesinde eklem bulguları vardır. SSc'da da pulmoner semptomlar nadiren SSc tanısından önce ortaya çıkabilir. Mikst bağ dokusu hastalığında (MBDH) ise ilk bulgu, hatta en belirgin bulgu İAH'ya bağlı olabilir.^[2,3]

Özellikle kriptojenik organize pnömonide (COP) ateş, halsizlik, kırgınlık gibi soğuk algınlığı benzeri bulgularla başlayabilir.^[11]

Fizik muayenede altta yatan BDH'ye ait bulguların yanında bazallerde krepitan raller mevcuttur. İdiopatik interstisyel akciğer hastalığı ve fibroziste sık görülen çomak parmak BDH ile ilişkili İAH'de sık görülmez.^[2,5]

Tanı

İAH tanısında kullanılan spesifik bir laboratuvar testi yoktur; fakat çalışılmış bazı belirteçler bildirilmiştir. Alveoler tip-II epitel hücreleri tarafından üretilen serum sürfaktan proteinleri (SP) A ve D ile müsin-benzeri yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein Krebs KL-6 bunlardan en çok üzerinde durulan belirteçlerdir. Bunlar özellikle SSc hastalarında çalışılmış olup İAH'lı hastaların serumlarında olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksek bildirilmiştir.^[5,7,12-15] Ancak bu belirteçlerin hastalık aktivitesi açısından spesifitesi ve sensitivitesi belirli değildir.

Direkt Akciğer Grafisi

Çalışmalarda sadece direkt akciğer grafisi ile düşük oranda İAH tanısı konulabildiği bildirilse de maliyetinin düşük olması, düşük radyasyon dozu, kolay erişilebilirliği ve uygulanabilir olması nedeni ile İAH tanısında halen yerini korumaktadır. İAH'de direkt grafide periferik retiküler, kistik, nodüler ve çizgisel dansiteler görülebilir. Genel olarak retikülonodüler patern olarak değerlendirilen bu görünüm İAH için spesifik değildir.^[5,10]

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

İAH tanısında, prognozun belirlenmesinde, hastalığın izleminde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde SFT önemli katkılarda bulunur. Erken dönemde HRCT normalken bile, özellikle riskli gruplarda, İAH tanısının konmasında ve doğrulanmasında SFT önemlidir. İAH egzersizi kısıtlayacak kadar ilerlediğinde HRCT'de her zaman patolojik bir bulgu vardır ve bu dönemde SFT'deki bozukluk da belirgindir.^[1,3,16]

Nedeni açıklanamayan dispne şikayeti olan hastalarda SFT'nin normal olması İAH varlığını ekarte ettirir. Çok erken dönem İAH tanısı için diğer hastalıklarda SFT ile tarama önerilmezken BDH varlığında SFT'nin rutin bazal değerlendirmede yer alması gerektiği vurgulanmaktadır. BDH'de kullanılan ilaçların olası akciğer toksisiteleri

için de tedavi öncesi SFT yapılması bazali bilmek açısından önemlidir.^[3,5]

İAH'de SFT'deki temel bozukluk restriksiyondur. Restriksiyonu saptamada vital kapasite (VC) değeri önemlidir.^[1,2,3,10] VC normal ise restriksiyon olma olasılığı <%3'ün altındadır. SFT'de restriktif patern saptananların ancak %58'inde gerçekten pulmoner restriksiyon olduğu bildirilmektedir.^[17] İAH şüphesi varsa VC normal olsa bile total akciğer kapasitesi (TLC) ölçülmelidir. TLC restriksiyon tanısı için altın standarttır (**Tablo 2**). Özellikle SSc'de akciğer tulumunun derecesi TLC ve VC'ye göre belirlenir (hafif, orta, ağır).^[2,5]

İAH'de hava yolu tutulumu da olabilir; bu nedenle İAH'lerde mikst ventilatuar defekt de saptanabilir. Bu hastalarda zorlu vital kapasite (FVC), TLC düşük iken birinci saniye zorlu vital volüm (FEV1)/FVC artmış saptanır. Restriktif bozukluk baskınsa rezidü volüm (RV)/TLC oranı artar. Mikst defekt daha çok hava yolu hastalığı da yapabilen SLE, RA, Sjögren sendromunda (SjS) görülür.^[2,5,18]

İAH'ın erken tanısında DLCO en duyarlı parametre olup HRCT'deki yaygınlığı en doğru yansıtan parametre de DLCO'dur. İAH varlığında DLCO'da azalma beklenir (<%80); normal sınırları %80-140'dir. DLCO'nun normal sınırlarda olması İAH'yi dışlamak açısından önemlidir. DLCO düşük ise alveolar volümün (VA) değerlendirilmesi gerekmektedir. DLCO/VA değeri normal olması (>80) parankimal destrüksiyonu, düşük olması hava yolu obstrüksiyonunu, yüksek olması ise ekstraparankimal restriksiyonu gösterir. FVC/DLCO oranı altta yatan primer patolojiyi saptamada daha doğru sonuç verir. Oran <1.4 ise parankimal fibrozisi, 1.4-1.8 fibrozis +/- vaskülopatiyi, >1.8 primer vaskülopati varlığını gösterir. Tek başına DLCO düşüklüğü polimiyozit/dermatomiyozit (PM/DM) ve SSc'de sık karşılaşılan pulmoner arteriyel hipertansiyonun (PAH) bulgusu olabilir. Bu nedenle SFT ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.^[5,18-20]

BDH'de özellikle SSc ve RA'da DLCO'daki düşüklüğün en duyarlı parametre olduğu belirtilmektedir. Özel-

Tablo 2. Interstisyel akciğer hastalığında solunum fonksiyon testlerinde (SFT) görülen değişiklikler.^[20]

SFT parametresi	Değişiklik
VC (L)	Azalır
FVC (L)	Azalır
FEV1/FVC	Normal veya artar
TLC (L)	Azalır
RV (L)	Normal veya azalır
RV/TLC	Normal veya azalır

likle %54'ün altındaki değerlerin progresif gidişle korele olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak DLCO veya spirometrik volümlerdeki minimal azalma İAH varlığını kanıtlamaz; normal sınırlar çok geniş olduğu için minimal azalmaların yorumu güç olabilir.^[5]

Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT=HRCT)

HRCT, İAH tanısında radyolojik inceleme yöntemi olarak altın standart kabul edilmektedir. HRCT ile tanının yanı sıra hastalığın yaygınlığı ve histolojik özellikleri de tanımlanabilir. Buzlu cam bulgusu hücresel yoğunlaşma (inflamasyon) bulgusu olup erken dönemi belirten retikülo-nodüler infiltrasyon fibrozisin varlığını ve daha ileri evreyi işaret eder. Bal peteği bulgusu parankim hasarının çok ileri evrede olduğunun bulgusudur.^[3,5]

HRCT'de saptanan görünümle histopatolojik paternler arasında bir korelasyon mevcuttur ve BDH ile ilişkili İAH'de görülen histopatolojik paternlerle idiopatik interstisyel pnömonide tanımlanmış olan paternler benzerdir. Bu paternlerin tanınması prognozu belirlemek açısından önemlidir. BDH ile ilişkili İAH'de en sık görülen radyolojik patern nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), *usual* interstisyel pnömoni (UİP), COP ve lenfositik interstisyel pnömonidir (LİP); daha az sıklıkla diffüz alveolar hasar (DAD) görülür (Şekil 1). Bu paternler ayrı ayrı görülebileceği gibi mikst veya sınıflandırılmayan paternler şeklinde de görülebilir. BDH'nın çoğunda en sık sellüler ve/veya fibrotik NSİP, RA hastalarında ise UİP görülür (Tablo 3).^[2,3,5,8,10]

NSİP: BDH ilişkili İAH'de karşılaşılan en sık histopatolojik paternidir. Değişik derecelerde interstisyel inflamasyon ve fibrozis bulguları vardır. Genellikle bilateral alt loblarda ve subplevral alanlarda (%20 olguda bu alan korunur) yamalı ya da diffüz buzlu cam görünümü, ince retiküler dansiteler şeklinde görülür. Sellüler (inflamasyon yoğun) ve fibrotik (fibrozis yoğun) NSİP olarak iki tipi vardır. Fib-

rotik NSİP'lerde traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazileri, az oranda da bal peteği ve alt lob volüm kaybı görülebilir (Şekil 1a).^[10,16,19]

UİP: İdiopatik interstisyel pnömonide en sık görülen UİP BDH arasında en sık RA'da görülür. Bazal ve subplevral alanlarda daha belirgin olan çizgisel, retiküler opasiteler ve bal peteği görünümü ile karakterizedir; hafif derecede buzlu cam dansiteleri görülebilir. Fibrozis belirgindir (Şekil 1b).^[10,16,19]

COP: Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) olarak da bilinir; çoğunlukla RA'da bildirilmiştir. Yaklaşık %30'unda hastalık başlamadan önce soğuk algınlığı benzeri semptomlar bulunmaktadır. Bazallerde, subplevral ve peribronşial, tek yada iki taraflı yamalı konsolidasyon alanları, küçük nodüler opasiteler ve buzlu cam dansiteleri görülür. Nadiren bal peteği görülür (Şekil 1c).^[10,16,19]

LİP: Bilateral bazallerde ve subplevral alanlarda yamalı buzlu cam görünümü, sentrilobüler nodüller, interlobüler septum kalınlaşması, hava yollarında kistik dilatasyonlar görülür. LİP zemininde %5 oranında B hücreli lenfoma geliştiği bildirilmektedir. BDH arasında en sık SJS'de görülür (Şekil 1d).^[10,16,19]

DAD: Alttaki paterne (UİP, NSİP) ek olarak görülür. Bilateral yama tarzında buzlu cam veya konsolidasyon alanları vardır. En sık RA, SLE ve PM/DM'de görülür. Mortalite %50'nin üzerindedir.^[10,16,19]

RA hastalarının çoğunluğunda solunum ile ilgili yakınma olmasa bile HRCT'de bulgular vardır. İAH prevalansı kullanılan yöntemle göre %19-58 arasında olup %7-14'de belirgin klinik bulgu gözlenir. En sık UİP (%41-60), NSİP (%30) ve COP (%17) görülürken en az LİP (%8) görülür.^[1,5,6,8,12,19]

SSc'de akciğer tutulumu oldukça yaygın (%90) olup en sık görülen tutulum İAH'dir. İnsidans %25-65 arasında bildirilmekte olup bu oran otopsi serilerinde %70'in üzerine çıkmaktadır. En sık NSİP (%68-90), UİP (%10-20) görülür.^[1,5,6,8,12]

Tablo 3. Bağ dokusu hastalıklarında görülen interstisyel akciğer hastalığı paternleri.^[6,12]

BDH	UİP	NSİP	COP	LİP	DAD	Havayolu
RA	+++	++	++	+	+	+++
SSc	+	+++	+	-	+	-
PM/DM	+	+++	+++	-	++	-
SJS	+	++	-	++	+	+
MBDH	+	++	+	-	-	-
SLE	+	++	+	+	++	-

BDH: Bağ dokusu hastalığı, COP: Kriptojenik organize pnömoni, DAD: Diffüz alveolar hasar, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni, MBDH: Mikst bağ dokusu hastalığı, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, PM/DM: Polimiyozit/dermatomyozit, RA: Romatoid artrit, SSc: Sistemik skleroz, SJS: Sjögren sendromu, SLE: Sistemik lupus eritematozus, UİP: *Usual* interstisyel pnömoni

SLE hastalarının %33–50'sinde akciğer tutulumu olmasına karşın İAH nadir görülür (%1–15; genelde bildirilen sıklık %4). En sık NSİP görülür. UİP veya mikst tutulum görülebilir.^[2,5,6,8,12]

SjS'de %9–26 oranında akciğer tutulumu gözlenirse de İAH çok nadir (%5). En sık NSİP (%28–61) paterni görülür. LİP sıklığı %0.9 olup tüm LİP'lerin %25'inde SjS saptandığı bildirilmiştir. UİP ve COP oldukça nadirdir.^[5,6,8,12]

PM/DM'li hastalarda %20–78 sıklıkta İAH görülür; bunların %65–82'si NSİP şeklindedir ve mortalite ile ilişkilidir. COP ve DAD da sık görülür. İAH varlığı mortalite riskini belirgin olarak artırır.^[5,6,8,12]

MBDH akciğer tutulumu %47–78 arasında olup İAH sıklığı yaklaşık %65 olarak bildirilmektedir. En sık görülen patern NSİP olup MBDH'nın ilk bulgusu ve en belirgin bulgusu olabilir; ama genellikle hastalık başlangıcının ilk 2–4 yılında ortaya çıkar.^[2,5,6,8,12]

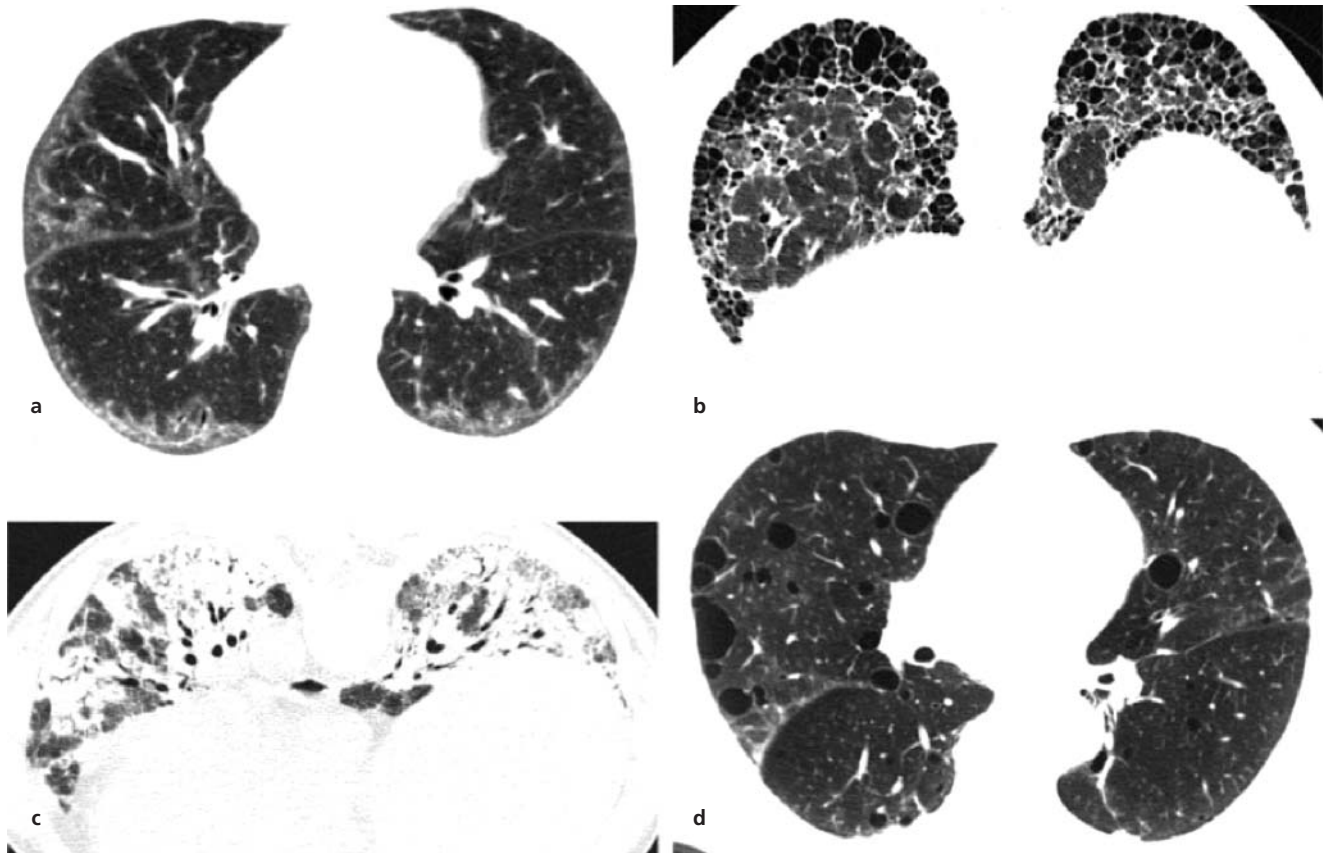
Bronkoalveolar Lavaj (BAL) ve Biyopsi

İdiopatik interstisyel pnömonide altta yatan histopatolojik patern önemlidir ve bu paterne göre tedavi ve

prognoz değişmektedir. BAL ile aktif alveolit varlığı gösterilse de HRCT histopatolojik bulguları çok iyi yansıttığı için genel olarak BDH ile ilişkili İAH'de BAL ve biyopsi önerilmemektedir. Fakat hastada BDH dışında bir nedenden şüpheleniliyorsa (enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi, malignite) bronkoskopi, BAL ve/veya akciğer biyopsisi yapılmalıdır.^[2,3,5]

Ayırıcı Tanı

BDH hastalarının immünosupresif ajanlar da kullandığı göz önüne alınarak enfeksiyonlar, özellikle *Pneumocystis jirovecii* gibi atipik enfeksiyonlar ayırıcı tanıda akla gelmeli ve araştırılmalıdır. Böyle bir şüphe olması halinde bronkoskopi ve BAL muhakkak yapılmalıdır. SSC ve PM/DM'li hastalarda kronik aspirasyonlara bağlı benzer tablolar olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca kullanılan ilaçlara bağlı AC hastalığı (MTX, leflunomid, salazoprin, anti-TNF, altın tuzu, penisilamin), sigara ile ilişkili AC hastalıkları ve çevresel AC hastalıkları (hipersensitivite pnömonitisi, silikozis, asbestozis vb.) da gelişebileceği için ayırıcı tanıda bunlar da düşünülmelidir.^[1,3]



Şekil 1. Bağ dokusu hastalıklarında görülen farklı histopatolojik paternlerin HRCT görünümü (a) NSİP (SSc) retikülasyonlar ile birlikte buzlu cam görünümü, subpleval tutulum; (b) UİP (RA) subpleval ve bazallerde belirgin bal peteği görünümü; COP (PM/DM) yoğun konsolidasyon alanları; LİP (SjS) dağınık ince cidarlı kistler.^[9] COP: Kriptojenik organize pnömoni, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, PM/DM: Polimiyozit/dermatomyozit, RA: Romatoid artrit, SjS: Sjögren sendromu, SSC: Sistemik skleroz, UİP: Usual interstisyel pnömoni

Tedavi

Tedavi multidisipliner olup hastaya göre planlanmalıdır; medikal tedaviler kadar destekleyici tedavilerin de önemi üzerinde durulmaktadır. Hastalar hastalık ve tedavi açısından bilgilendirilmeli ve sigara içiyorsa bırakması konusunda teşvik edilmelidir. Bu hastaların pnömokok ve influenza aşılarını yaptırmaları önerilmektedir. Ayrıca *Pneumocystis jirovecii* profilaksisi, solunum rehabilitasyonu (egzersiz ve eğitim programları), özellikle istirahatte oksijen saturasyonu düşük olan ve gece desatüre olan hastalarda oksijen desteği unutulmamalıdır. Hastalar komorbid hastalıklar (PAH, uyku apnesi, reflü, akciğer kanseri, tromboembolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar) açısından dikkatle tetkik edilip tedavi edilmeli ve akciğere toksik olduğu bilinen ilaçlardan uzak durulmalıdır.^[1,3,8]

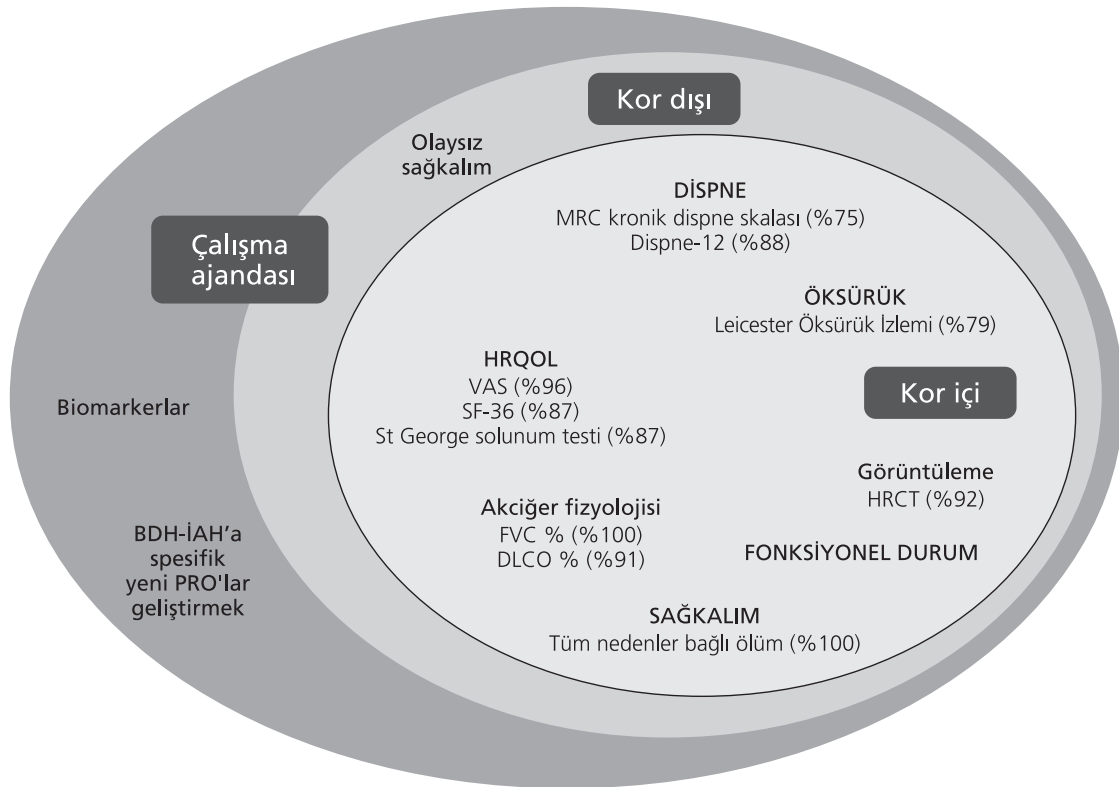
Asemptomatik veya hafif semptomları olan hastalara erken dönemde tedavi verilmesi ile ilgili sonuçlar belirsiz olup bu hastaların radyografik olarak progresyon açısından izlemi önemlidir. Bu hastalara, özellikle semptomlarında ilerleme de varsa ilk 2 yıl 3 ayda bir SFT, 6–12 ayda bir de HRCT ve SFT/DLCO ile takip önerilmektedir.^[1]

Medikal tedavinin klinik olarak belirgin hastalığı olan veya progressif hastalığı olanlara en az 6 ay süre ile veril-

mesi önerilmektedir; çoğunda tedavi birkaç yıl sürmektedir.^[1,3] BDH'de İAH tedavisi ile ilgili çok az kontrollü çalışma vardır ve olanlar da SSC ile ilgili olanlar dışında genellikle retrospektif çalışmalardır.^[1,3] Tedavi ile ilgili deneyimler daha çok vaka ve vaka serilerine dayanmaktadır. Hastalığın şiddetini ve aktivitesini belirlemek oldukça zordur. Bu amaçla son dönemlerde tedavi yanıtını değerlendirmek için OMERACT'ın (Outcome Measure in Rheumatology) İAH çalışma grubu çalışmalarda kullanılmak üzere bir aktivite ve şiddet ölçüm seti geliştirmeye çalışmaktadır. Bu setin içinde dispne, öksürük, hayat kalitesi, akciğer fonksiyonu, görüntüleme ve sağ kalım bulunmaktadır (Şekil 2).^[21-23]

Kontrollü çalışmaların eksikliğine rağmen kortikosteroidler (KS) birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Başlangıç dozu genelde 0.5–1 mg/kg prednizolondur (genelde 40–60 mg). KS'e cevap alınınca doz azaltılarak mümkün olduğunca en düşük doza inilir. Bazı vakalarda KS tamamen kesilebilir.^[3,8]

KS genellikle diğer ajanlarla birlikte kullanılır. En sık kullanılan potent bir immünoşüpresif ajan olan siklofosfamid (CyC)'dir. SSC ilişkili İAH'de CyC'nin etkinliğini gösteren bir çok prospektif ve retrospektif çalışma mev-



Şekil 2. OMERACT-ILD çalışma grubunun tedavi yanıtını değerlendirmek için önerdikleri aktivite ve şiddet ölçütleri seti.^[23]

cuttur. En büyük çalışma SSc Lung Study (SLS) olup 158 hastada KS ve oral CyC ile plasebo karşılaştırılmış ve 12 ayın sonunda belirgin düzelme saptanmıştır.^[24] Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST) çalışmasında ise parenteral KS ve CyC plasebo ile karşılaştırılmış; 45 hastalık bu çalışmada 6 ayın sonunda CyC ile belirgin fayda sağlandığı bildirilmiştir.^[25] Yeni tamamlanan 24 aylık SLS-II çalışmasında ise paranteral CyC (63 hasta), miko-fenolat mofetil (MMF) (63 hasta) ile karşılaştırılmış ve benzer etkiler görüldüğü bildirilmiştir.^[26]

İdamede CyC sonrası genellikle azatioprin tercih edilmektedir.^[3] İdamede kullanılan diğer ilaçlar ise MMF (özellikle RA, SLE, PM/DM'de), kalsinörin inhibitörleridir (siklosporin A ve takrolimus; özellikle PM/DM'de).^[1,3,8]

CD-20 pozitif B hücrelerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikor olan rituksimab birçok BDH'de (RA, vaskülitler) kullanılmasına rağmen BDH-İAH ile ilgili tecrübeler azdır. Antisentetaz sendromu, SSc ve RA'da kullanımı ile ilgili vaka serileri mevcuttur. Retrospektif bir çalışmada rituksimab kullanan 33 BDH-İAH olgusunda 10 ölüm, 2 ciddi infeksiyon bildirilmiştir.^[1,3] Hali hazırda BDH ilişkili İAH'ta CyC ile rituksimabın karşılaştırıldığı randomize çift kör kontrollü bir çalışma yürütülmektedir.

Acil durumlarda IVIG kullanımı önerilmektedir. Bununla ilgili özellikle PM/DM ve SLE ilişkili İAH vakalarında olumlu sonuçlar bildirilmiştir.^[3]

Yeni FDA onayı alan antifibrotik ajanların (nintedanip ve pirfenidone) IPF'de kullanımına yönelik klinik çalışmalarda ümit verici sonuçlar bildirilmiştir; fakat bu çalışmalara BDH hastaları dahil edilmediği için bu grup hastalarda etkinliği araştırılmaktadır.^[1,3,8] SSc ilişkili İAH'de bu konuda yapılan açık uçlu LOTUSS çalışmasında MMF ile birlikte pirfenidone kullanımının güvenilir ve iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir.^[3,27] Ayrıca nintedanipin yanı sıra belimumab, bortezumib, abituzumab gibi diğer biyolojik ajanlarla ilgili çalışmalar da yapılmaktadır.

Akciğer transplantasyonu medikal tedaviye rağmen progressif ve ağır akciğer hastalığında seçenek olarak önerilmektedir. Sonuçları idiyopatik interstisyel pnömoniye benzer olup 1 yıllık survi %68, 3 yıllık ise %46 olarak bildirilmektedir.^[1,8]

Prognoz

Yapılan çalışmalarda İAH varlığının BDH'de mortaliteyi %10 artırdığı saptanmıştır.^[8] UİP varlığı, şiddetli restriksiyon saptanması ve fibrozis varlığı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Prognoz altta yatan hastalığa ve histolojik tipe göre değişmekte olup BDH ilişkili İAH'nin prognozu idiyopatik interstisyel pnömoniden, NSİP'inki

de UİP'ten daha iyidir. Bu nedenle en kötü prognoz UİP'in sık olduğu RA'lılarda görülür. Bu hastalarda 5 yıllık survi %36 olarak bildirilirken NSİP'li RA'lılarda 5 yıllık survi %94 bildirilmiştir.^[1,10] NSİP'in sık görüldüğü SSc, PM/DM, SSc ilişkili İAH'ta 5 yıllık survi %60–85 olarak bildirilirken 10 yıllık survi %29–69 saptanmıştır. SSc'de İAH ile birlikte PAH'ın olması mortalite riskini 5 kat arttırmaktadır.^[1,28]

Kaynaklar

1. Demoruelle MK, Mittoo S, Solomon JJ. Connective tissue disease-related interstitial lung diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:39–52.
2. Lamblin C, Begoin C, Saelens T, Wallaert B. İnterstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl* 2001; 18:69s–80s.
3. Aparicio IJ, Lee JS. Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: unresolved Issues. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:468–76.
4. Yilmazer B, Gümüştas S, Coşan F, et al. High-resolution computed tomography and rheumatoid arthritis: semi-quantitative evaluation of lung damage and its correlation with clinical and functional abnormalities. *Radiol Med* 2016;121:181–9.
5. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009;33:882–96.
6. Bryson T, Sundaram B, Khanna D, Kazerooni EA. Connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic interstisyel pneumonia: similarity and difference. *Semin Ultrasound CT MRI* 2014;35:29–38.
7. Doyle TJ, Lee JS, Dellaripa PF, et al. A roadmap to promote clinical and translational research in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2014;145:454–63.
8. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016;352:h6819.
9. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Resp Crit Care Med* 2011;183:788–824.
10. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28: 236–45.
11. İnanç N. Romatoid artrit akciğer tutulumu. *RAED Dergisi* 2013;5:13–9.
12. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasnowodolinski D, Meirelles GSP. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics* 2012;32:33–50.
13. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:258–63.
14. Kuwana M, Shirai Y, Takeuchi T. Elevated serum Krebs von den Lungen-6 in early disease predicts subsequent deterioration of pulmonary function in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2016;43:1825–31.

15. Al-Salmi QA, Walter JN, Colasurdo GN, et al. Serum KL-6 and surfactant proteins A and D in pediatric interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:403–7.
16. Henry TS, Little BP, Veeraraghavan S, Bhalla S, Elicker BM. The spectrum of interstitial lung disease in connective tissue disease. *J Thorac Imaging* 2016;31:65–77.
17. Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest* 1999;115:869–73.
18. Wells AU. Pulmonary function tests in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:379–88.
19. Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:389–97.
20. Kırkıl G. İnterstiyel akciğer hastalığında solunum fonksiyon testlerinin tanı ve hastalık monitörizasyonundaki yeri nedir? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014;2:313–9.
21. Saketkoo LA, Mittoo S, Frankel S, et al.; OMERACT Connective Tissue Disease–Interstitial Lung Diseases Working Group; OMERACT Connective Tissue Disease–Interstitial Lung Diseases Working Group. Reconciling healthcare professional and patient perspectives in the development of disease activity and response criteria in connective tissue disease-related interstitial lung diseases. *J Rheumatol* 2014;41(4):792–8.
22. Saketkoo LA, Mittoo S, Hucsher D, et al.; CTD-ILD Special Interest Group. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. *Thorax* 2014;69:428–36.
23. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases – Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol* 2015;42:2168–71.
24. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009;136:1333–40.
25. Berezne A, Valeyre D, Ranque B, Guillemin L, Mouthon L. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: what is the evidence for efficacy of cyclophosphamide? *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:271–84.
26. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al.; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:708–19.
27. Khanna D, Albers C, Fischer A, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J Rheumatol* 2016;43:1672–9.
28. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:208–19.