

# Bağ dokusu hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon

## *Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases*

Özlem Pehlivan, Murat İnanç

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), bağ dokusu hastalıklarının (BDH) önemli komplikasyonlarından birisidir ve ön planda sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus (SLE), karma (mixed) bağ dokusu hastalığında (KBDH) görülür. PAH, sistemik sklerozda tek başına veya interstisyel akciğer hastalığı ile birlikte görülebilir ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Yapılan çalışmalar hastaların yaklaşık %10'unda PAH gelişme ihtimali olduğunu ve ekokardiyografi ile yıllık taramaların gerektiğini göstermektedir. Kesin tanı için sağ kalp kateterizasyonu yapılması gereklidir. Sınırlı deri tutulumu, geç başlangıç yaşı, Raynaud fenomeni, parmak ülserleri, telanjiektaziler, tırnak yatağı kapillerlerinin azalması, anti U3RNP ve antisentromer antikorların pozitifliği PAH gelişiminde bilinen risk faktörleridir. Ekokardiyografi yanında karbon monoksit akciğer diffüzyon testi (DLCO) ve pro-beyin natriüretik peptit (pro-BNP) değerlerinin izlenmesi PAH gelişimi açısından uyarıcıdır. SLE seyrinde PAH bazı çalışmalarda antifosfolipid antikorlar ve Raynaud fenomeni ile ilişkili bulunmuştur. KBDH SLE, sistemik skleroz ve polimiyozitin klinik özelliklerinin bir arada bulunduğu hastalarda U1-RNP'ye karşı oto antikorların saptandığı bir çakışma sendromudur. PAH prognoz açısından KBDH'de en önemli organ tutulumlarından biridir ve en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir. Hastaların %9-27'sinde PH gelişimi bildirilmektedir. Sistemik skleroz seyrinde görülen PAH endotelin reseptör antagonistleri, prostasiklin analogları ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinden yararlanırken, erken dönem SLE-KBDH hastaları immünsüpresif tedaviden yarar görebilir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 1; 57-62*)

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner hipertansiyon, bağ dokusu hastalıkları, sistemik skleroz

### ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an important complication of connective tissue diseases (CTD) and especially seen in systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), and mixed connective tissue disease (MCTD). In systemic sclerosis, PAH is isolated or accompanied by interstitial lung disease and currently, a major cause of mortality. It has been shown to be developed in approximately 10% of cases and annual screening with echocardiography has been recommended. Right heart catheterization is required for definite diagnosis. Limited skin involvement, late onset, Raynaud's phenomenon, digital ulcers, telangiectasias, diminished nail fold capillaries, antiU3RNP and anticentromere antibodies are known as risk factors for PAH development in systemic sclerosis. Following diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLCO) and pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) levels can be helpful for evaluating PAH development. PAH in SLE linked to antiphospholipid antibodies and Raynaud's phenomenon in some studies. MCTD is an overlap syndrome with features of systemic sclerosis, SLE, polymyositis and positive anti-U1RNP antibodies. PAH develops in 9-27% of the patients and the leading cause of mortality in patients with MCTD. Endothelin receptor antagonists, prostacyclin analogs and phosphodiesterase 5 inhibitors are being used in patients with systemic sclerosis. In SLE/MCTD patients with early diagnosis immunosuppressive treatments may be effective. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 1; 57-62*)

**Key words:** Pulmonary arterial hypertension, connective tissue diseases, systemic sclerosis

### Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); skleroderma (SSk), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve karma (mixed) bağ dokusu hastalığı (KBDH) başta olmak üzere bağ doku hastalığı (BDH) seyrinde gözlenen ve mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Klinik önemi olan PAH romatoid artrit, primer Sjögren sendromu

ve inflamatuvar kas hastalıklarında (polimiyozit, dermatomiyozit) nadir olarak gözlenir. Bu hastalıklarda PAH interstisyel fibroze eşlik edebileceği gibi sıklıkla pulmoner arterde vaskülopati sonucunda gelişir (1). PAH görülen BDH'ler aşağıda Tablo 1'de belirtilmiştir (2).

Yapılan çalışmalarda SSk'de sağ kalp kateterizasyonu ile kanıtlanmış PAH prevalansı %8-12, KBDH'de oranlar tartışmalı

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Murat İnanç, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, 34390 Çapa İstanbul, Türkiye Tel: +90 212 631 86 99 E-posta: drinanc@istanbul.edu.tr

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)

doi:10.5152/akd.2010.120

olmakla birlikte SSK'ye benzer veya daha yüksektir. SLE de ise daha düşük oranlardadır. SSK ile ilişkili PAH'da tedavisiz olgulara iki yıllık sağ kalım oranı yaklaşık olarak %50'dir (3).

### Sistemik sklerozda PAH

SSK ilerleyici ve deride ciddi fibrozisle karakterize, lokomotor sistemi ve özofagus, akciğer, böbrekler başta olmak üzere, iç organları etkileyen sistemik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Deri kalınlaşmasının miktarına yaygınlığı dikkate alınarak yaygın (gövdede de tutulum olan) ve sınırlı kutanöz formlara ayrılmaktadır (4). Yaygın SSK'da, anti Scl-70 (antitopoizomeraz I) antikörleri, sınırlı kutanöz SSK formunda ise antisentromer antikör pozitifliği yüksek oranda görülür (5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda SSK'de en önemli mortalite nedenlerinin PAH ve interstiyel akciğer fibrozisi olduğu (İAF) gösterilmiştir.

**Patogenez:** SSK'de PAH'ın patogenezinin idyopatik PAH'inkine benzediği ileri sürülmüştür. Bilinmeyen eksojen ve endojen hasara bağlı endotel disfonksiyonu, aktif miyofibroblast oluşumunu tetikler. Aktif miyofibroblastlardan endotelinin aşırı üretimi ve vazodilatör nitrik oksit ve prostosiklin yapımının azalması, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve hipertrofisi, orta ve küçük boy pulmoner arterlerde inflamasyon ve adventisyel fibroz oluşumuna katkıda bulunmaktadır (6). Endotelin artışı patogeneze önemli rol oynar. Reaktif oksijen radikalleri ve 'transforming growth factor  $\beta$ ' (TGF- $\beta$ ) artışı da patogeneze katkıda bulunmaktadır (7).

**Prevalans:** SSK'de PAH özellikle sınırlı deri tutulumu SSK'lı hastalarda gözlenir. Literatürde PAH prevalansı, tanıda kullanılan yöntem ve PAH tanısında kullanılan kriterlerine bağlı olarak değişmektedir ve %4.9 ile %26.7 arasında tespit edilmiştir (8, 9). Beş yüzden fazla hastanın incelendiği büyük kohortlarda sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen PAH sıklığı sırasıyla %7.8 ve %12 tespit edilmiştir (10, 11). Sınırlı SSK'li (geçmiş terminolojide CREST sendromu: Kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofagus disfonksiyonu, sklerodaktili, telanjektazi) hastaların ekokardiyografi ile sağ ventrikül sistolik basınç artışının prevalansı %60'a kadar bildirilmiştir, ancak ekokardiyografi ile bulunan değerlerde değişkenlik gözlenmektedir (12).

**Risk faktörleri:** Sınırlı deri tutulumlu SSK'da izole PAH tanıdan 10-15 yıl sonra gelişmektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada ortalama hastalık süresi 14.4 yıl, ortalama pulmoner arter basıncı ekokardiyografi ile 76 mmHg tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PAH olan grupta ciddi Raynaud fenomeni, parmaklarda ülser, anti U3 ribonükleoprotein (Anti U3 RNP) pozitifliği, difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma tespit edilmiştir İzole DLCO azalması PAH gelişimi için risk faktörleri arasındadır ve hastaların %75'inde DLCO %50'nin altında tespit edilmiştir (13). Farklı çalışmalarda geç başlangıç yaşı, multipl telanjektazi, antisentromer antikör pozitifliği, tırnak yatağı kapillerlerinin sıklığındaki azalma risk faktörleri olarak saptanmıştır (14, 15). Yeni çalışmalar N- terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-pro-BNP) serum seviyesi artışının da risk faktörleri arasında olduğunu göstermektedir. PAH'ta pro-BNP artışı yüksek duyarlılıktadır ve hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermektedir (16).

SSK hastalarında PAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

**Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonu görülen bağ doku hastalıkları**

Sistemik skleroz (skleroderma)
Sistemik lupus eritematozus
Karma ("mixed") bağ dokusu hastalığı
Romatoid artrit
Primer Sjögren sendromu
Polidermatomyozit

**Tablo 2. Sistemik sklerozlu hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi ile ilgili risk faktörleri**

Sınırlı sistemik skleroz
Geç başlangıç yaşı
Raynaud fenomeni
Parmak ülserleri
Multipl telanjektaziler
Tırnak yatağı kapillerlerinin sıklığında azalma
DLCO'da azalma
Pro BNP serum seviyesi artışı
Antikörler (Anti U3 RNP, antisentromer antikör)
anti U3 RNP - anti U3 ribonükleoprotein, DLCO- difüzyon kapasitesi, pro-BNP - pro-beyin natriüretik peptid

### Sistemik sklerozda PAH'ın saptanması

PAH'ta semptomlar nonspesifiktir ve eforla nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, göğüs ağrısı, senkop, çarpıntı ile başvuran hastalar mutlaka değerlendirilmelidir. Erken dönemlerde semptomlar sadece egzersizle ortaya çıkabilir (17). PAH düşündürülecek fizik muayene bulguları arasında sol parasternal lift, ikinci kalp sesinde şiddetlenme, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diyastolik üfürüm, ileri dönemlerde sağ kalp yetmezliğinin bulguları olan juguler venöz basınç artışı ve a dalgasında belirginleşme, pulsatil hepatomegali, hepatojuguler reflü, sağ ventrikül S3'ü, periferik ödem saptanabilir (17, 18). Elektrokardiyografide sağ eksen sapması, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ atriyal dilatasyon bulguları PAH'ı destekleyen bulgulardır. Asemptomatik PAH'lı hastalarda akciğer grafisi normaldir. İleri dönemlerde pulmoner arterde genişleme ve periferik pulmoner damarlarda silinme gözlenebilir.

**Solunum fonksiyon testleri (SFT):** Pulmoner damarlar ve interstiyumda oluşan erken değişikliklerin tespitinde SFT ucuz ve invazif olmayan bir uygulamadır. İzole DLCO (hemoglobin ile düzeltilmiş değeri) değerinin %55'in altında olması, DLCO'da ilerleyen azalma, zorlu vital kapasitenin yüzde değerinin/DLCO' a oranının 1.4'den büyük olması (6) PAH'ı düşündürür. Normal SFT, PAH olasılığını dışlamamasına rağmen, seri DLCO ölçümleri PAH ve İAF'nin erken tespitinde önerilmektedir.

**Ekokardiyografi:** PAH taraması amacı ile kullanılan en yaygın yöntemdir. Özellikle triküspit yetersizliği olduğunda pulmoner arter basıncının kestirilebilmesini sağlar (19). Semptomatik SSK hastalarında orta ve ciddi derecede olan PH tespiti için Doppler ekokardiyografi %90 duyarlılık ve %75 özgüllüğe sahiptir.

Asemptomatik SSK hastalarında PAH taraması amacıyla yıllık ekokardiyografik kontrol önerilmektedir (17).

PAH tanısını doğrulamak ve PAH'ın diğer nedenlerini dışlamaya yardımcı olmak için sağ kalp kateterizasyonu gereklidir.

### Tedavi

SSK'de PAH tedavisini fosfodiesteraz (FDE) tip 5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, ambrisentan, siteksentan) ve prostasiklin analogları (epoprostenol, treprostenol, iloprost) oluşturur.

PAH tedavisinde onaylanmış ilk oral tedavi bosentandır. EULAR (Avrupa Romatoloji Ligi) tavsiye kararlarına göre kullanımı birinci sırada önerilmektedir (20). İki yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmada bosentan tedavisiyle egzersiz kapasitesinde, fonksiyonel sınıfta ve hemodinamik ölçümlerde düzelme gözlenmiştir (21, 22). Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada bosentan tedavisi ile 12 hafta sonrasında plasebo ile karşılaştırmada 6 dakika yürüme testinde belirgin düzelme tespit edilmiştir (21). Açık bir çalışmada ise bosentan tedavisi sonrasında bir yıllık sağ kalım %92 tespit edilmiş olup fonksiyonel sınıf %27 oranında düzelmiştir (22). Bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH saptanan 66 hastanın (%79 SSK) alt grup incelemesinde bosentan sonrası klinik düzelme tespit edilmiştir (23). Selektif endotelin A reseptör antagonisti olan sitaksentan ile yapılan iki randomize kontrollü çalışmada (STRIDE-1 ve STRIDE-2) sitaksentan 100 mg ve 300mg/gün oral olarak uygulanmış, egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik bulgulara önemli düzelme saptanmıştır (24, 25).

FDE-5 inhibitörü olan sildenafil ile yapılan randomize kontrollü çalışmada 20 mg, 40 mg ve 80 mg günde 3 kez verilmesinin fonksiyonel, hemodinamik ve 6 dakika yürüme testi sonuçlarında düzelme tespit edilmiştir (26). EULAR tavsiye kararlarında sitaksentan ve sildenafilin PAH tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (20).

Prostasiklin analogları (epoprostenol), EULAR tavsiye kararlarında ciddi SSK-PAH olan hastaların tedavisinde önerilmektedir (20). SSK-PAH tanılı 111 hastaya sürekli intravenöz epoprostenol infüzyonu geleneksel tedavilerle birlikte (diüretik, oksijen, diyaliz, oral antikoagülan) uygulanmış. Kombine tedavi alan grup geleneksel tedavi verilen gruba karşılaştırılmış, kombine tedavi grubunda egzersiz kapasitesinde, fonksiyonel durumda ve hemodinamik parametrelerde (pulmoner vasküler direnç, ortalama pulmoner arter basıncı ve sağ atriyal basınçta azalma) düzelme tespit edilmiştir (27). Ancak sürekli infüzyon, sepsis, infüzyonun kesilmesi sonrasında alevlenme riski nedeni ile intravenöz form yerine inhale iloprost kullanılabilir. İn hale iloprostun bosentan ile kombinasyonu bosentan monoterapisi ile karşılaştırılmış ve kombinasyon olan grupta fonksiyonel sınıfın azaldığı tespit edilmiştir (28).

İdyopatik PAH (iPAH) tanısı konan hastalarda antikoagülasyon yaygın olarak önerilmektedir. Ancak SSK-PAH'da antikoagülasyonun sonuçları konusunda yeterli veri yoktur. SSK'da intestinal telanjektaziler yaygın olduğundan potansiyel kanama riski artmaktadır. Antikoagülan tedavilerin hastaların yarısından azında sürdürülebildiği bildirilmiştir (29).

PAH'da endotel ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu, büyüme faktörlerinin artmış ekspresyonu (vasküler endotelial büyü-

me faktörü, fibroblast büyüme faktörü) tespit edildiğinden anti-neoplastik ilaçlardan olan tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide etkisinin olabileceği bazı yeni çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle SSK ile ilişkili İAH olgularında ilacın kullanımı araştırılmaktadır (30).

Medikal tedavisinin başarısız olduğu PAH hastalarında akciğer transplantasyonu tedavideki son çaredir. Akciğer transplantasyonunun kontrendikasyonları BDH'de bilinmemesine rağmen hastaların akciğer dışı organ disfonksiyonu olması nedeni ile risk artabilir. Örneğin ciddi özofagus motilite bozukluğu ve gastroözofagial reflüsü olan SSK'li hastada transplantasyon sonrası aspirasyon riski daha yüksek olacaktır. Bu nedenle transplantasyon yapılacak hastalar dikkatle incelenip, onay verilirse 2 yıllık sağ kalım oranları, İPAH'da yapılan transplantasyon sonrası sağ kalım oranı ile benzer bulunmuştur (31).

### Sistemik lupus eritematozusta PAH

SLE, kronik, birçok organı ve sistemi tutabilen, otoimmün, inflamatuvar bir bağ dokusu hastalığıdır. SLE genç erişkin kadınlarda daha sık görülür.

Deri, seröz membranlar (plevra, perikart ve periton), eklemler, böbrekler, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, beyin ve koagülasyon sistemi, en çok tutulan organ ve sistemlerdir. SLE'de klinik bulgulara eşlik eden otoantikörler serumda saptanabilir. Antinükleer antikörler (ANA) tarama testi olarak vakaların hemen hepsinde (%95-97) pozitif olarak saptanan en önemli testtir. SLE için spesifik olan iki önemli otoantikör ise anti ds-DNA ve Sm antikörleridir. Klinik çalışmalarda kullanılan gözden geçirilmiş SLE sınıflandırma kriterleri aşağıda verilmiştir (Tablo 3). Dört veya daha fazla kriteri karşılayan hastalar SLE olarak sınıflandırılmaktadır (32).

SLE'de PAH hayatı tehdit eden komplikasyonlardan birisidir, ilk kez 1981 yılında dört olguda tanımlanmıştır (33). Daha sonraki dönemlerde PAH prevalansı farklı serilerde %0.5-14 arasında bildirilmiştir. Bazı kohortlardaki lupuslu hastalarda PAH, mortalitenin önemli bir nedenidir. Bir araştırmaya göre PAH saptanan 105 SLE hastanın %90'ı kadın, ortalama yaş 33, PAH tanısından

**Tablo 3. Sistemik lupus eritematozus sınıflandırma kriterleri**

1. Malar raş
2. Diskoid raş
3. Fotosensitivite
4. Oral ülserler
5. Eroziv olmayan artrit
6. Serozit (plörit, perikartit)
7. Böbrek tutulumu
8. Nörolojik tutulum (epilepsi, psikoz)
9. Hematolojik bozukluk (Löko-lenfopeni, trombositopeni, hemolitik anemi)
10. İmmunolojik bozukluk (Anti dsDNA, anti-Sm, antikardiyolipin antikör IgM veya IgG, lupus antikoagülanı pozitifliği)
11. Antinükleer antikör pozitifliği
Ig - immüno globulin

sonraki 2 yılda ölüm oranı %25-50 arasındadır (34). Çinlilerin yaptığı 84 hastalık çalışmada ekokardiyografi ile PAH %11 oranında gözlenmiştir, ancak SKK ile doğrulama yapılmamıştır (35). Ekokardiyografi sadece tarama amaçlı kullanılır, yüksek yalancı pozitiflik görülebilir.

**Klinik:** SLE PAH'da semptomlar nonspesifiktir; nefes darlığı, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde azalma gözlenir. SLE hastalarında nefes darlığı olduğunda PAH dışında plevra veya perikart efüzyonu, İAH, pulmoner emboli, pulmoner hemoraji, kardiyomi-yopati, yetmezlikli ya da Libman Sacks endokarditinden kaynaklanan stenozlu valvüler vejetasyon, hızlanmış ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığı, diyastolik disfonksiyon, pulmoner venöz hastalık ve diyafragmadaki miyozit veya miyopatiye bağlı büzüşen akciğer gibi tanımlar olasıdır (36).

SLE'de PAH'ın birkaç nedeni olabilir. SLE seyrinde tekrarlayan tromboemboli özellikle tromboza eğilim yaratan antifosfolipid antikorları pozitif olan hastalarda gözlenir ve tekrarlayan pulmoner emboliler PAH'a neden olabilir. SLE'de de SSK-PAH'a benzer bir vaskülopati görülebilir. Bir otopsi çalışmasında PAH saptanan SLE'li hastalarda SSK hastalarındakine benzer şekilde pulmoner arterde pleksiform lezyonlar gösterilmiştir (37). SLE'de pulmoner vaskülit PAH'a neden olabilir. Bu durumda tedavide steroid, siklofosfamid gibi immunsupresif tedaviler kullanılmaktadır. SLE'de İAH (<%5) görülebilir ve akciğer fibrozisi ve hipoksiye bağlı sekonder PAH'a neden olabilir (37).

**Patogenez:** SLE-PAH'da SSK-PAH'a benzer şekilde intimal hiperplazi, düz kas hipertrofisi ve medial kalınlaşma gözlenir. PH başlangıcında endotelial disfonksiyon önemli bir faktördür, vazospazma katkıda bulunabilir. PAH saptanan SLE hastalarda yüksek serum endotelin seviyesi bulunmuştur. PAH olan SLE'li hastalarda anti-endotel antikor pozitifliği bildirilmiştir (38).

SLE'de PAH gelişimini kalıtsal ve çevresel faktörler etkiler. Kuzey Amerika ve Avrupa'da en önemli mortalite nedeni ateroskleroz olarak bildirilmiştir. Kore'de yapılan çalışmada PAH'a bağlı mortalite daha fazladır ve tedavisiz olgularda 3 yıllık sağkalım oranı %45'dir (39). Literatürde Raynaud fenomeni ile PAH arasında ilişki net değildir. Yapılan bir çalışmada PH'lı SLE hastalarının yarısından fazlasında Raynaud tespit edilmiştir ve bu durum PH olmayan hastalarda daha az gözlenmiştir. Toronto çalışmasında Raynaud, hastalık aktivasyonu ve antikardiyolipin antikor (AKLA) ile ilişki saptanmamıştır (40). Tunus'ta 100 SLE hastası ile yapılan çalışmada anti-β<sub>2</sub>GP1 antikor pozitif olan grupta PH sıklığı anlamlı yüksek bulunmuştur (41). Türkiye'de İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 544 SLE'li hastadan 10 hastada (%1.8) semptomları olan PH tespit edilmiştir. On hastanın 8'inde AKLA pozitif, PH olan grupta perikartit, plörit, böbrek tutulumu, nörolojik tutulum, avasküler nekroz, Raynaud fenomeni ve organ hasar skoru yüksek bulunmuştur. PH olan hastalardan 2'si kardiyak arrest, 1'i ani ölüm ve 1'i sepsis nedeni ile kaybedilmiştir (42).

**Tedavi:** SLE-PAH hastalarında bosentan, vazodilatör tedaviler (epoprostenol, sildenafil) ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (43). SSK hastalarından farklı olarak, erken dönemde siklofosfamid gibi immünsüpresif tedavilerin hastaların yaklaşık %50'sinde yararlı olmuştur, yarar gözlenmeyen ve ileri evre hastalarda ek olarak pulmoner vazodilatör tedavilerin kullanılması gerekmektedir (44).

### Karma bağ dokusu hastalığı (KBDH) = Anti-U1 RNP sendromunda PAH

KBDH; SLE, SSK ve polimiyozitin klinik özelliklerinin bir arada bulunduğu ve hastalarda U1-RNP'ye karşı otoantikörlerin saptandığı bir çakışma sendromudur. Bu bulgulara Sjögren sendromu ve trigeminal nöralji de eşlik edebilir. KBDH ilk kez Sharp ve ark.ları (45) tarafından 1972'de göreceli olarak daha hafif seyreden bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Daha sonra hastaların bir bölümünde şiddetli seyir ve SLE veya SSK'ya geçiş (bazı serilerde hastaların %75'i) bildirilmiş ve hastalığın klinik bulgular ve seroloji açısından gelişme gösterdiği gözlenmiştir (46). Bazı araştırmacılar bu bulgulara ve anti-U1 RNP antikorlarının sendrom için özgül olmamasını dikkate alarak KBDH'nin ayrı bir sendrom değil, bir geçiş dönemi olduğunu ileri sürmektedirler. Bir ribonükleoprotein (RNP) olan Sm antijenine karşı otoantikörlerin saptanmasının SLE lehine olduğu bilinmektedir. Anti-U1 RNP antikorları SLE olarak sınıflandırılabilen hastalarda da saptanabilmektedir. Anti-U1 RNP antikorları pozitif hastalarda sık saptanan klinik özellikler Tablo 4'de ve önerilen tanı kriterleri de Tablo 5'de verilmiştir.

Homojen bir hasta grubunun tanımlanabilmesi için KBDH tanı kriterleri önerilmiştir (Tablo 5). Hastalığın spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte şiddetli organ tutulumlarında yüksek doz kortikosteroidler ve siklofosfamid kullanılmaktadır.

PAH prognoz açısından KBDH'de en önemli organ tutulumlarından biridir ve en sık ölüm nedenidir (47, 48). Hastaların %9-27'sinde PAH gelişimi bildirilmektedir (48). PAH'un tanı sırasında saptanmayıp daha sonra ortaya çıkma olasılığı yüksektir. Yüz hastanın tarandığı yeni bir ekokardiyografi çalışmasında PAH oranı %11 bulunmuştur (9). KBDH'li hastaların da SSK'lı hastalara benzer şekilde PAH semptomları açısından izlenmesi ve yıllık olarak ekokardiyografi ve DLCO ölçümleri ile taranması önerilmektedir (49). KBDH'li bazı hastalarda PAH antifosfolipid antikorlarla birlikte bulunmuştur, fakat bu durum SLE'ye göre çok

**Tablo 4. Anti-U1 RNP pozitif hastalarda sık saptanan klinik özellikler**

Klinik Özellikler	%
Artrit/artralji	85-95
Raynaud fenomeni	85-90
Özofagus motilitesinde azalma	67-80
Ellerde şişme	66-75
Miyozit	25-63
Deri döküntüsü	38-50
Lenfadenopati	39-50
Hepatosplenomegali	15-25
Sklerodaktili	33-40
Serozit	20-30
Nörolojik patoloji	10-15
Glomerulonefrit	10
Ateş	30

(47.,48. kaynaklardan uyarlanmıştır)

**Tablo 5. Karma bağ dokusu hastalığı tanı kriterleri**

<b>Serolojik:</b>
Pozitif yüksek titre anti-U1 RNP (>1/1600-hemaglütinasyon)
<b>Klinik:</b>
Ellerde ödem
Sinovit
Miyozit
Raynaud fenomeni
Akroskleroz
Tanı için: Serolojik + en az 3 klinik kriterin bulunması gerekir. Ellerde ödem, Raynaud fenomeni ve akroskleroz varsa 4 klinik kriter gerekir anti U1 RNP - anti U1 ribonükleoprotein (49. kaynaktan uyarlanmıştır)

daha azdır. Prognoz açısından KBDH hastalarında görülen PAH, SLE ve miyozitlerden çok SSK hastalarına daha yakın mortalite sonuçları vermektedir. Tedavide prostasiklin analoglarının infüzyonları, endotelin reseptör antagonistleri denenmektedir ve bu tedaviler bazı hastalarda immünsüpresif tedavi ile birlikte yapılmaktadır. On KBDH'li hastanın incelendiği bir çalışmada (SLE'li 13 hasta ile birlikte ele alınmıştır) sadece immünsüpresif alan (siklofosamid "pulse" + oral prednizolon) hastaların yarısının iyi yanıt verdiği gözlenmiş, NYHA fonksiyonel sınıfı erken (1-2) olan hastaların klinik ve hemodinamik yanıtlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (44). İmmünsüpresif tedaviye olumlu yanıt anti-dsDNA ve anti-Sm antikörleri pozitif olan hastalarda (SLE ağırlıklı) daha yüksektir. Bu çalışmanın önemli bir sonucu immünsüpresif tedavi altında anlamlı düzelmeye gösteren PAH'lı hastalarda aylar sonra nüks görülebildiğinin belirlenmesi ve bağ dokusu hastalığına eşlik eden PAH'ın tanı ve takibinde sağ kalp kateterizasyonunun önemini ortaya koymasındır (44).

### **Diğer bağ doku hastalıkları ve PAH**

Romatoid artritli (RA) hastalarda PAH prevalansı iyi bilinmemektedir. PAH, RA'nın nadir bir komplikasyonudur. RA'da İAH'a sekonder PAH tespit edilmiştir. Akciğerlerdeki vaskülit PAH'a neden olabilir (1). Glandüler ve ekzaglandüler belirtili otoimmün hastalık olan Primer Sjögren Sendromu (pSS), yaygın olarak görülmesine rağmen, PAH çok nadir bir komplikasyondur. pSS'li hastalarda Endotelin-1 kontrollerine göre artmış olarak bulunmuştur (1).

### **Sonuç**

Otoimmün BDH'lerin mortaliteyi artıran önemli bir komplikasyonu olan PAH tanısı ve tedavisi konusunda son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Bu konuda spesifik tedavilerin gelişmesi bu tedaviler için uygun hastaların seçiminin önemini artırmıştır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, SLE'li hastalarda hastalığın başlangıç dönemine yakın ve daha çok hastalık aktivitesi ile ilgili olarak ortaya çıkabileceği gibi, SSK'da sıklıkla hastalığın geç döneminde ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu hastalarda PAH gelişimi açısından risk faktörlerinin belirlenmesini sağlamış ve taramada ekokardiyografi kullanımı yaygın-

laşmıştır. Otoimmün bağ dokusu hastalıkları, PAH gelişimi olasılığının önceden kestirilebildiği önemli bir hasta grubu olarak, konuyla ilgili disiplinlerin ortak çalışmasının (romatoloji, kardiyoloji, göğüs hastalıkları) hastaların prognoz ve yaşam kalitelerinin düzeltilmesinde önemli rol oynadığı bir hastalık grubudur.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

### **Kaynaklar**

1. Galiè N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L, Romanazzi S, Branzi A. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005; 14: 713-7.
2. Steen DV, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4.
3. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
4. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T, Sawaqed R, Machado RF, Patel AR, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 8-18.
5. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-63.
6. Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, Celemajer D. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J* 2007; 37: 485-94.
7. Goldberg A. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Cardiol Rev* 2010; 18: 85-8.
8. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989-93.
9. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2125-32.
10. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-3800.
11. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
12. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2006; 33: 269-74.
13. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
14. Pope JE, Lee P, Baron M, Dunne J, Smith D, Docherty PS, et al. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1273-8.
15. Cox SR, Walker JG, Coleman M, Rischmueller M, Proudman S, Smith MD, et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med J* 2005; 35: 28-33.
16. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of

- the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58: 284-91.
17. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63. Epub 2009 Sep 12.
  18. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 40S-47S.
  19. Sánchez-Román J, Opitz CF, Kowal-Bielecka O, García-Hernández FJ, Castillo-Palma MJ, Pittrow D, et al. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 5: v33-5.
  20. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-8. Epub 2009 Jan 15.
  21. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
  22. Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, van den Hoogen FH, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1222-8.
  23. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1336-40.
  24. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, for STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
  25. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. STRIDE-2 Study Group. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049-56.
  26. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
  27. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
  28. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
  29. Mathai SC, Hassoun PM. Therapy for pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Curr Op Rheumatol* 2009; 21: 642-8.
  30. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 1412-3.
  31. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3954-61.
  32. Hochberg. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
  33. Perez HD, Kramer N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - report of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11: 177-81.
  34. Haas C. Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188: 985-97.
  35. Shen, JY, Chen, SL, Wu, YX, Tao RQ, Gu YY, Bao CD, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999; 18: 147-51.
  36. Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it? *Lupus* 2008; 17: 274-7.
  37. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009; 18: 1053-60.
  38. Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 361-5.
  39. Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 866-72.
  40. Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibanez D, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 2004; 13: 506-9.
  41. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I, Miled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus* 2004; 13: 4-11.
  42. Cefle A, Inanç M, Sayarlioğlu M, Kamali S, Gül A, Öcal L, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int* 2009 11. [Epub ahead of print]
  43. Mok MY, Tsang PL, Lam YM, Lo Y, Wong WS, Lau CS. Bosentan use in systemic lupus erythematosus patients with pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2007; 16: 279-85.
  44. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 521-31.
  45. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman RH. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J Med* 1972; 52: 148-59.
  46. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 899-909.
  47. Venables PJW. Overlap syndromes. In: Hochberg MC, et al., editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2008. p.1479-85.
  48. Maddison PJ. Mixed connective tissue disease: overlap syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 111-24.
  49. Alarcon-Segovia D. Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. *Clin Dermatol* 1994; 12: 309.
  50. Coghlan JG, Pope J, Denton CP. Assessment of endpoints in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16 (suppl 1): 27-34.