

# DİFÜZ PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI VE AKCİĞER

Oğuzhan OKUTAN

GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Genel olarak kabul gören bir söylem vardır; göz dibi kafa içinin, akciğerler ise vücudun aynasıdır. Sistemik bir çok hastalığın seyrinde, akciğer tutulumunun da klinik tabloya eklendiğini görmekteyiz. Kollagen doku hastalıkları (KAH); akciğerlerin de dahil olduğu bir çok organı etkileyen, nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalık grubudur. Solunum sisteminde hava yolları, parankim, damarsal yapılar, plevra, solunum kasları olmak üzere hemen hemen tüm yapılar etkilenebilmektedir. Solunum sistemi tutulumu hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabileceği gibi ilk bulgusu da olabilmektedir.

Bu başlık altında en sık görülen KDH'dan sistemik lupus eritematoz, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik skleroz, skleroderma, Sjögren Sendromu, dermatomyozit/ polimiyozit, miks kollajen doku hastalığında akciğer ve plevranın tutulumu anlatılacaktır. Tablo I'de bu hastalıkların akciğer-plevra tutulum özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo I:** Konnektif doku hastalıklarının akciğer tutulumunun genel özellikleri<sup>(1,2)</sup>.

Bulgular	RA	SLE	PSS	PM/ DM	SS	MK DH	AS
Plevral tutulum	x	x	x	x	x	x	x
Havayolu tutulumu	x	x	x		x		
İnterstitial tutulum	x	x	x	x	x	x	
- DAD		x		x		x	
- Difüz alveoler kanama		x				x	
- Difüz alveoler kanama ve kapillaritis	x	x	x	x		x	
- OP	x	x	x	x	x		
- NSIP	x	x	x	x	x	x	
- Balpeteği akciğer	x	x	x	x	x	x	x
- Eozinofilik infiltrasyon	x						
Vasküler hastalık							
- Pulmoner hipertansiyon/ vaskülit	x	x	x	x	x	x	
Parankimal nodüller	x						
Apikal fibroblastik hastalık	x						x
Lenfoid proliferasyon					x		
Solunum kas fonksiyon bozukluğu			x		x		x
Aspirasyon pnömonisi			x	x		x	

DAD; Difüz alveoler hasar, OP; organize pnömoni, NSIP; nonspesifik interstitial pnömoni, RA; romatoid artrit, SLE; sistemik lupus eritematoz, PSS; profesif sistemik skleroz, PM/DM; polimiyozit/dermatomyozit, SS; Sjögren sendromu, MKDH; mikst konnektif doku hastalığı, AS; ankilozan spondilit

## SİSTEMİK LUPUS ERİTAMATOZ (SLE)

Sistemik lupus eritematoz(SLE) etyolojisi bilinmeyen, multisistem inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Çoğunlukla kadınları etkilemektedir. Prevalansı 12/100.000, insidansı ise 1.2-7.6/100.000 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda 6-10 kat daha fazla görülmektedir.

Sistemik lupus eritematozda hastalığın seyrinde akciğerler de dahil olmak üzere tüm organlar etkilenebilmektedir. Akciğer tutulumu hastalığın tanısı için gerekli olmasa da mortaliteyi artıran bir faktördür<sup>(3,4)</sup>. SLE akciğer parankimi, havayolu, plevra gibi hemen hemen tüm kompartmanları etkileyebilmektedir. SLE de akciğer ve plevra tutulum şekilleri Tablo II'de verilmiştir.

**Tablo II:** SLE'de akciğer ve plevranın tutulum şekilleri.

İnterstitial akciğer hastalığı
Akut lupus pnömonosi
Nonspesifik interstitial pnömoni
Organize pnömoni
Difüz alveoler hemoraji
Havayolu
Üst havayolu disfonksiyonu (epiglottit, larenjit vb.)
Bronşektazi
Bronşiyolit obliterans
Diyafragma
Diyafragmatik disfonksiyon
Büzülmüş akciğer
Plevra
Plevral efüzyon
Pulmoner vasküler
Tromboemboli
Vaskülit
Pulmoner hipertansiyon
Mediyastinal ve aksiler lenfadenopati
İnfeksiyon

### Plevra tutulumu

Sistemik sistemik lupus eritematozun torasik bölgede en sık görülen tutulum şeklidir. Hastalığın ilk bulgusu olabilir ve genellikle perikarditle birlikte. Olguların bir kısmı

asemptomatik olmasına karşın çoğunda plevral tipte göğüs ağrısı vardır. Plevral efüzyonlu hastaların %45-60'ında akciğer grafisinde sıvı görülemeyebilir. Ancak otopsi serilerinde plevral tutulum oranları %93'lere ulaşmaktadır<sup>(3)</sup>.

Lupus plörezisinde genellikle göğüs ağrısı, ateş, nefes darlığı, öksürük vardır. Efüzyon tek veya çift taraflı, miktarı ise değişken olabilir. Sıvı eksuda vasıflı olup genellikle nötrofil veya mononükleer hücre hakimiyeti vardır. Biyokimyasal incelemesinde bir özellik yoktur ancak LDH yüksek, glukoz ise normal sınırlardadır. Plevra biyopsisi özellikle diğer hastalıklardan ayırım için önemlidir.

Lupus plörezisinde sıvı kendiliğinden gerileyebilir. Kendiliğinden gerilemeyen efüzyonlarda düşük doz steroid tedavisi ile hızlı bir şekilde semptomlarda gerileme görülür. Nadir de olsa sıvının geç rezorbe olduğu durumlar vardır. Böyle durumlarda göğüs tüpü uygulanabilir, inatçı durumlarda plöredez denenebilir.

#### Akciğer tutulumu

Sistemik lupus eritematozda akciğer tutulumu 20. yy başlarında bildirildiğinden beri bir çok şekilde tanımlanmıştır. SLE'li hastaların %1-4'ünde görülmektedir<sup>(5)</sup>. Klinik tablo akut-subakut veya kronik olabilir.

**Akut lupus pnömonisi:** Kliniğin ortaya çıkışı nonspesifiktir. Genellikle öksürük, ateş, dispne, taşikardi, siyanoz görülür. Hemoptizi sık değildir. Kan gazı incelemesinde hipokapni ile birlikte hipoksemi vardır. Solunum sistemi muayenesinde ince yada kaba raller saptanır. Akciğer grafisinde ve akciğer tomografisinde alt loblarda ağırlıklı olmak üzere tek yada iki taraflı alveolar infiltratlar görülür. Plevral efüzyon genellikle bu tabloya eşlik eder<sup>(5)</sup>.

Akut lupus pnömonisinin kliniği; akciğerin bakteriyel pnömonisi, tromboembolik olayları veya diğer akut tablolarla karışabilir. Ayrıcı tanıya yönelik tomografi, bronkoalveolar lavaj gibi incelemeler mutlaka yapılmalıdır.

Akut lupus pnömonisinde, infeksiyonlar ekarte edildikten sonra yüksek doz kortikosteroid (prednizon 1-2 mg/kg/gün) tedavi önerilmekte ancak tedavi ile düzelmeye sağlansa bile %50'ye varan mortalitenin bildirildiği seriler vardır<sup>(6,7)</sup>. Kortikosteroidden yanıt alınamayan olgularda azotioprin, siklofosfamid, metotreksat tedaviye eklenebilir veya tek başına kullanılabilir. Anti-TNF $\alpha$  gibi immunomodülatör ajanların tedavideki yeri henüz araştırılmaktadır<sup>(8)</sup>.

**Kronik Lupus Pnömonisi:** Kronik tablo sık görülmemektedir. Nefes darlığı, öksürük, plevral kaynaklı göğüs ağrısı sık görülen semptomlardır. Fizik muayenede; hızlı yüzeysel solunum, göğüs ekspansiyonunda azalma bazallerde kuru

raller duyulabilir. Akciğer grafisinde olguların %3'ünde anormallik saptanırken toraks YRBT'de bulgular daha ayrıntılı saptanmaktadır. YRBT'de değişik özellikler raporlanmakla birlikte sıklıkla alt loblarda interlobüler septalarda kalınlaşma, traksiyon bronşektazisi, buzlu cam, konsolidasyon alanları görülebilmektedir. Akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen olgularda DLCO ve VC'de azalma saptanabilir. Kronik lupus pnömonili olguların tedavisi konusunda çok fazla bilgi yoktur. Yayınlanan çalışmalarda da tedaviye yanıtın iyi olmadığı belirtilmektedir.

**Difüz alveolar hemoraji (DAH):** DAH, SLE'nin seyri sırasında nadir görülen ama ciddi bir tablodur ve %50-90 mortalite bildirilmektedir<sup>(6,8,10)</sup>. Patogenezi tam olarak aydınlatılmış değildir. Özellikle böbrek tutulumu olan SLE'li olgularda DAH riski yüksektir. Histolojik tablo akut lupus pnömonisine benzemektedir. Kapiller, arterioller ve küçük müksküler arterlerde inflamasyon ve nekroz görülür.

Hastalar başlangıçta asemptomatik olabildiği gibi gürültülü bir klinik tablo da ortaya çıkabilir. Olguların 2/3'ünde dispne, ateş, öksürük, anemi gibi semptomlar üç günden kısa süre içerisinde ortaya çıkar. Hemoptizi olguların %42-66'sında görülür. Arteriyel hipoksemi genelde görülür ve olguların %50'sinde mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği ortaya çıkar.

Sistemik lupus eritematozlu hastalarda gelişen difüz alveolar hasarın tedavisi konusunda çok fazla yayın yoktur. Yüksek doz kortikosteroid tedaviye yanıt zayıf olmakla birlikte plazmaferez ve siklofosfamid kullanıldığı tedavi sonuçları umut vermektedir<sup>(11)</sup>.

**Hava yolu tutulumu:** Üst hava yolu tutulumu oldukça nadirdir. SLE'li olguların %0.3-13'ünde laringeal tutulum raporlanmıştır<sup>(12)</sup>. Glottis ve krikaritenoid eklem tutulumu olabilmektedir. Tutulum yerine göre horlama, boğaz ağrısı, dispne semptomları gelişir. Büyük havayolu tutulumu nadirdir. Olguların bir kısmında bronşektazi ve bronşiyolit görülebilir. SLE'li olguların klinik takibinde solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır. Sınırlı sayıda olguda havayolu obstrüksiyonu bildirilmiştir<sup>(13)</sup>.

**Pulmoner vasküler hastalık:** Sistemik lupus eritematozlu olguların %5-14'ünde değişik düzeylerde pulmoner hipertansiyon (PHT) görülmektedir<sup>(14-16)</sup>. Pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği SLE'li olgularda 2 yıllık yaşam süresi %50'nin altındadır<sup>(17)</sup>. PHT tanısı için kardiyak kateterizasyon gereklidir. Bu hastalarda kronik tromboembolik PHT ekarte edilmelidir. Tedavide oral antikoagülanlar ve vazodilatörler kullanılır. Epoprostenol ve sildenafil ile iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir<sup>(18-20)</sup>.

Sistemik lupus eritematozlu olguların %25'inde tromboembolizm görülmektedir. Anti fosfolipid antikor pozitifliği SLE'de sık görülmektedir. Buna bağlı olarak SLE'de pulmoner tromboemboli, tromboemboliye bağlı PHT riskinin arttığı belirtilmektedir. Optimal tedavi konusunda ortak bir görüş olmamakla birlikte bu olgularda uzun süreli oral antikoagülan kullanımı önerilmektedir.

**Pulmoner infeksiyon:** Sistemik lupus eritematoz morbidite ve mortalitesinin önemli bir nedenidir. Bazı serilerde ölümlerin %50'sinden fazlasının nedeni olarak bildirilmektedir. İnfeksiyonların en önemli nedeni ise hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan immünsüpresyondur. Alternatif tanılar netleşinceye kadar, akciğer grafisi veya YRBT'de saptanan infiltratlar pulmoner enfeksiyonlar dikkate alınarak ampirik tedavi başlanmalıdır<sup>(5)</sup>.

**Diyafragmatik disfonksiyon ve büzüşen akciğer:** İlerleyici dispne ile kendini gösteren akciğer grafisinde diyafragmada yükselme bazallerde atelektazi ve restriktif fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir klinik tablodur. Diyafragmatik disfonksiyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Kortikosteroid tedavi ile diyafragma fonksiyonlarında düzelmeye sağlansa dahi restriktif bozukluğun devam ettiği gösterilmiştir<sup>(6)</sup>.

## ROMATOİD ARTRİT

Romatooid artrit (RA) bir çok eklemi aynı anda tutabilen, kronik seyirli, etyolojisi bilinmeyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. En çok 35-60 yaşlarında ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. RA'in akciğer tutulumu ile ilgili bulgular Tablo III'de verilmiştir. RA kadınlarda daha sık görülmesine rağmen akciğer tutulumu erkeklerde daha sıktır<sup>(5)</sup>.

**Tablo III:** Romatooid artrit akciğer tutulum bulguları

<b>Parankim tutulumu</b> Usual interstisyel pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni, kronik eozinofilik pnömoni, apikal fibrobüllöz hastalık, romatooid nodül, Caplan Sendromu, ilaçlara bağlı interstisyel akciğer hastalığı, (penisillamin, metotreksat, altın, celocoxib), infeksiyon (tipik-atipik mikobakteri infeksiyonu), amiloid, pulmoner vasküler lezyonlar, pulmoner hipertansiyon.
<b>Havayolu tutulumu</b> Üst solunum yolu disfonksiyonu, bronşektazi, bronşiyolit, obliterans, folliküler bronşiyolit, difüz panbronşiyolit
<b>Plevra tutulumu</b> Plörezi, ampiyem, romatooid nodülle birlikte bronkoplevral fistül, piyopnömotoraks

### Plevral tutulum

Romatooid artrit histopatolojik olarak plevra tutulumu %40-70 olarak bildirilmektedir<sup>(6)</sup>. Genellikle visseral plevra etkilenmektedir. Plevranın tutulumu klinik olarak sessiz olabilir. Plevral kaynaklı ağrı olguların %25'inde vardır, plevral efüzyon ise %5'inde görülür. Sıvı genellikle tek taraflı ve azdır, kendiliğinden gerileyebilir. Sıvıda glukoz tipik olarak 0.5 g/l'den düşüktür. Plevral sıvıda pH düşük; adenozin deaminaz, romatooid faktör ve nöron spesifik enolaz yüksek bulursa da RA için spesifik değildir<sup>(21,22)</sup>.

Romatooid artrit'e bağlı gelişen plevral efüzyonlarda spesifik bir tedaviye gerek yoktur. Ancak dispneye yol açacak kadar fazla veya dirençli efüzyonlarda tüp drenajı veya sklerozan tedavi uygulanabilir<sup>(23)</sup>.

### Parankim tutulumu

Romatooid artritli olgularda akciğer parankim tutulumu sık görülmektedir. İnterstisyel akciğer hastalığı akciğer biyopsilerinde %80, tomografide %50, akciğer grafisinde ise %5 oranında saptanabilmektedir<sup>(23,25)</sup>. Klinik olarak efor dispnesi ve kuru öksürük vardır. Daha nadir olarak plevral göğüs ağrısı, hemoptizi ve ateş görülebilir. Solunum sistemi muayenesinde takipne ve bazallerde raller vardır. Çomak parmak, ilerlemiş olgularda siyanoz saptanabilir. Olguların %40'ında DLCO testinde düşme vardır. YRBT'de genellikle buzlu-cam manzarası ve retiküler yapılanma izlenir. Histopatolojik olarak UIP, NSIP, DIP gibi değişik paternler görülmektedir. RA'e bağlı interstisyel akciğer hastalığının prognozu iyi olup akciğer fonksiyonlarındaki bozulma yavaştır. Tedavide ilk tercih kortikosteroidlerdir. Siklofosamid, metotreksat gibi ilaçlar tek yada kortikosteroid tedaviye ek olarak verilebilir.

Romatooid nodül, RA'de hastalığa spesifik bir lezyondur. Nodüller genellikle üst veya orta zonda, periferik subplevral yerleşimlidir. Nodüllerin tüberküloz, malignite gibi diğer hastalıklara bağlı olanlardan ayrımı için sistematik yaklaşım önerilir.

### Havayolu tutulumu

Havayolu tutulumu RA'de diğer kollagen hastalıklara göre daha sıktır. RA'de bronşektazi nispeten sık olup, YRBT incelemelerinde %20-35 oranında saptanmıştır<sup>(25)</sup>. Akciğer lezyonları erkeklerde daha sık görülmeyle birlikte bronşektazi kadınlarda daha sıktır<sup>(26)</sup>. RA'de bronşektazinin sık görülmesinin nedeni açıklanamamıştır. Ancak gerek RA gerekse tedavinin ortaya çıkardığı immün yetersizliğin sonucu oluşan infeksiyonların bunda etkili olduğu düşünülmektedir<sup>(27)</sup>.

Romatoid artritli hastalarda kronik havayolu obstrüksiyonunun ve havayolu duyarlılığının arttığı saptanmıştır<sup>(28-30)</sup>. Hastalar inhale kortikosteroid ve bronkodilatörlerden fayda görmektedirler.

#### İlaca bağlı akciğer hastalığı

Romatoid artritin tedavisinde kullanılan metotreksat, altın tuzları, D-penisillamin, nonsteroid anti-enflamatuar gibi bazı ilaçlar akciğer parankim hastalığına yol açabilir. Tedavi sırasında ortaya çıkabilecek değişikliklerde bu göz önünde bulundurulmalıdır.

## SJÖGREN SENDROMU

Sjögren sendromu(SS) otoimmün egzokrinopatidir. Değişik dokuların, en sık da göz yaşı ve tükürük bezlerinin CD4 pozitif T lenfosit infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Diğer bağ dokusu hastalıkları ile görülebilir. Akciğer tutulumu hastaların değerlendirme yöntemlerine göre farklı oranlarda saptanmaktadır. Akciğerlerde tüm birimleri etkileyebilmektedir (Tablo IV). YRBT ile olguların %34-65'inde anormallik görülürken<sup>(31,32)</sup> SFT'de ise %75' inde bozukluk saptanmaktadır<sup>(33)</sup>.

**Tablo IV:** Sjögren sendromunda akciğer tutulum özellikleri

<p><b>Parankimal akciğer hastalığı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nonspesifik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, usual interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni, amiloidoz, tekrarlayıcı pnömoniler</li> </ul> <p><b>Havayolu hastalığı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrofik rinit, kserostomi, kserotrakea, kronik bronşit, ateletazi</li> </ul> <p><b>Pulmoner vasküler hastalık</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pulmoner vaskülit, pulmoner hipertansiyon</li> </ul> <p><b>Plevral hastalık</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plöritis (efüzyonlu veya değil)</li> </ul>
---

#### İnterstisyel akciğer hastalığı

Olguların %8-38'inde saptanmaktadır<sup>(5)</sup>. İnterstisyel tutulumun histopatolojisi nonspesifiktir. Çoğunlukla NSIP paterni görülür<sup>(34,35)</sup>. Hastalar genellikle asemptomatik olup en sık egzersiz dispnesi ve öksürük yakınmaları vardır. Radyolojik incelemede spesifik bir görünüm yok, ancak histopatolojisi LIP olanlarda YRBT'de kistik lezyonlar sık görülür<sup>(36)</sup>. Sjögren sendromunda interstisyel akciğer hastalığı tedavisi ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Ancak yine de kortikosteroid ve azotiopirin tedavisi denenmelidir.

#### Havayolu tutulumu

Burundan alveollere kadar tüm mukozada lenfositik infiltrasyon vardır. Semptomlar mukosilyer klirensin bozulmasına bağlı olarak gelişir. Tekrarlayıcı havayolu ve

parankim infeksiyonları görülür. Havayolu obstrüksiyonu olguların çoğunda izlenmektedir. Havayolları aşırı duyarlılığı %40-60 olarak bildirilmekte, ancak bu astımda gördüğümüzden farklı olarak inhale kortikosteroidlere cevap vermemektedir<sup>(37,38)</sup>. YRBT'de bronş duvar kalınlığında artma, bronşektazi, bronşiyal nodüller izlenir.

#### Pulmoner lenfoma

Sjögren sendromunda lenfoma gelişme riski artmıştır. Genellikle B-cell non-hodgkin tipinde öncelikle tükürük bezlerinde, mide ve akciğer de görülmektedir. Akciğerlerde SS'li hastaların %1-2 sinde saptanmıştır<sup>(39)</sup>. Pulmoner lenfomaya cerrahi ve kemoterapiyle olumlu yanıt alınıp kontrol altına alınabilir.

## PROGRESSİF SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)

Progressif sistemik skleroz (PSS) skleroderma deri, kan damarları, sinovyum ve iskelet kaslarının ilerleyici fibrozis ve dejeneratif değişiklikleri ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Kalp, akciğer, gastrointestinal sistem, böbrekler gibi bir çok sistemi etkileyebilmektedir. Kadınlarda daha sık görülmektedir.

Progressif sistemik sklerozun değişik sınıflandırmaları vardır. En sık kullanılanı derinin tutulum derecesine göre yapılan sınıflandırmadır. Sınırlı kutanöz formunda yüz ekstremitelerin uç kısımları diz ve dirsekler etkilenmektedir. Bu formda hastalığın seyri daha hafiftir. Yaygın kutanöz formunda ise hastalığın erken döneminde yaygın deri bulguları vardır. Ekstremitelerin proksimal kısımları ve göğüs bölgesinde deri bulguları vardır. Yaygın formunda mortaliteyi etkileyen kalp, akciğer ve böbrek tutulumları sık görülür. Progressif sistemik sklerozda akciğer tutulumu sıktır (Tablo V) ve PSS'de ölüm nedenlerinin başında akciğer komplikasyonları gelmektedir<sup>(40)</sup>. İnterstisyel akciğer hastalığı en sık görülen pulmoner tutulumdur. Progressif sistemik sklerozun difüz ve sınırlı olmak üzere iki formu vardır. Difüz formunda akciğer tutulumu daha sıktır.

#### İnterstisyel akciğer hastalığı

Progressif sistemik sklerozun her iki formunda da görülebilir. Olguların %25'inde klinik olarak saptanabilen bulgular varken %13'ünde ciddi boyutta restriktif tip akciğer hastalığına sebep olur<sup>(41,42)</sup>. PSS bağlı interstisyel akciğer hastalığında histopatolojik görünüm NSIP ile uyumludur. YRBT'de her iki bazal ve subplevral alanda retiküler ve buzlu cam ve bal peteği görünümü vardır.

Tedavide siklofosamidle birlikte kortikosteroid kullanımının hastalığı stabilize ettiği ve akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı belirtilmektedir<sup>(43-45)</sup>.

**Tablo V:** Progressif sistemik sklerozda akciğer tutulumu

<b>Parankimal akciğer hastalığı</b>
- Nonspesifik interstisyel pnömoni, usual interstisyel pnömoni, difüz alveoler hasar, aspirasyon pnömonisi
<b>Havayolu hastalığı</b>
- Obstrüktif akciğer hastalığı
- Bronşiyolit
<b>Vasküler hastalık</b>
- Pulmoner hipertansiyon
- Pulmoner hemoraji
<b>Plevral tutulum</b>
- Plöritis

### Pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon interstisyel akciğer hastalığına bağlı yada akciğer parankim hastalığından bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Progressif sistemik sklerozlu hastaların %5-33'ünde görülmektedir. PSS tanısı konulduktan 7-9 yıl sonra PHT ortaya çıkmaktadır. Kardiyovasküler sistem muayenesinde ikinci kalp sesinin pulmoner komponenti şiddetlenmiştir. Pulmoner ve triküspit regürjitasyonuna bağlı üfürüm duyulabilir. Tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde invaziv hemodinamik çalışmalar şart olmakla birlikte, ekokardiyografi de önemli bilgiler verebilmektedir.

Pulmoner hipertansiyonun tedavisinde klasik yaklaşımlar olarak oksijen desteği, diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri kullanılmaktadır. Yeni tedavi yaklaşımlarından endotelin reseptör antagonisti (bosentan), fosfodiesteraz-5 inhibitörü (sildenafil) ile yapılan çalışmalarda hemodinamik parametrelerde ve yaşam sürelerinde olumlu düzelme saptanmıştır<sup>(46-49)</sup>.

## ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit (AS) vertebra ve sakroiliak eklemleri tutan seronegatif spondiloartrittir. Ankilozan spondilit esas olarak üçüncü dekatta başlayan ve çoğunlukla erkeklerin etkilendiği bir tablodur. Akciğer tutulumu %1-2 oranında görülür<sup>(50)</sup>. Radyolojik olarak YRBT'de apikal fibrozis, paraseptal amfizem, bronşektazi, interstisyel fibrozis, mediastinal lenfadenopati ve trakeal dilatasyon görülebilir. Histopatolojik olarak özellikle apekslerde interstisyel fibrozis, kollajen yapılar da dejenerasyon vardır. Apikal bölgedeki değişiklikler radyolojik olarak tüberküloz ile karışabilir. Ankilozan spondilitde pulmoner bulgular temelde göğüs duvarı hareketinin kısıtlanması ve üst lob fibrobüllöz

değişikliklerdir. Fibrobüllöz hastalık insidansı %1.3 olarak bildirilmektedir. Ankilozan spondilitde fibrobüllöz değişiklikler hastalığın başlangıcından 2-38 yıl sonra gelişmektedir. Değişiklikler tek taraflı başlasa da diğer tarafta da gelişir. Lezyonlar yavaş ama ilerleyici olabileceği gibi yıllarca stabil kalabilir.

Hastalarda sık görülen semptomlar, göğüs kafesinin hareketlerinin kısıtlanmasına veya apikal fibrobüllöz yapılar bağılı olarak gelişen, öksürük, nefes darlığı, hemoptizidir.

Hastalığın tedavisinde mobilizasyon esastır. Fibrobüllöz yapıların gelişiminin önlenmesinde tedavi etkisizdir.

## POLİMİYOZİT/DERMATOMİYOZİT (PM/DM)

Polimiyozit/dermatomiyozit çizgili kasların inflamatuvar bir hastalığı olup, ekstremitelerin proksimalinde, farengal ve boyun kaslarında zayıflıkla kendini gösterir. Kadınlarda erkeklerden iki kat daha sık görülür. Akciğer bulguları olguların %5'inde görülür (Tablo VI). Radyolojik olarak parankimal değişikliklerin izlenme oranı düşüktür (%5), en sık bilateral akciğer bazallerinde ağırlıklı olmak üzere retiküler patern izlenir. Bu yapıların ilerlemesiyle bal peteği görünümü oluşur<sup>(51)</sup>.

Polimiyozite bağılı solunum kaslarının tutulması sonucu diyafragma fonksiyonları bozulur, akciğerlerin bazallerinde atelektazi gelişir. Farengal kasların tutulumu sonucunda ise aspirasyon pnömonileri gelişir. Özellikle ileri yaştaki hastalarda aspirasyon pnömonileri ölüm nedenidir<sup>(52,53)</sup>.

**Tablo VI:** Polimiyozit/dermatomiyozitte akciğer tutulum bulguları

<b>Parankim hastalığı</b>
- Nonspesifik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, usual interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni, difüz alveoler hasar
- Farenks ve özofagus fonksiyon bozukluklarına bağılı aspirasyon pnömonisi
- Solunum kaslarının fonksiyon bozukluğuna bağılı solunum yetmezliği
<b>Vasküler hastalık</b>
- Pulmoner hipertansiyon
<b>Kullanılan ilaçlara bağılı komplikasyonlar</b>
- İlaça bağılı pnömonitis (metotreksat)
- Fırsatçı enfeksiyonlar
<b>Malignite</b>
<b>Plevral tutulum</b>

Akciğer kanseri PM/DM'li hastaların %15 görülmektedir. Özellikle tanı konulduğu ilk yıl bu risk en yüksek düzeydedir (5, 54 55).

Tedavide kortikosteroid, siklofosamid kullanımı ile solunum fonksiyonlarında stabilizasyon sağlanabilir.

## MİKS KOLLAJEN DOKU HASTALIĞI

Miks kollajen doku hastalığı(MKDH) ilk olarak 1972 yılında Sharp ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Progresif sistemik skleroz, SLE ve polimiyozitin klinik özelliklerinin bir arada olduğu ve yüksek anti-ribonükleoprotein antikor titresini ile karakterize bir klinik tablodur. Akciğer tutulumu hastaların %25-80'inde tanımlanmıştır<sup>(56)</sup>. Genelde akciğer tutulumu olarak interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis (%20-65), pulmoner hipertansiyon (%10-45), plevral efüzyon (%50) görülür<sup>(5)</sup>. Miks kollajen doku hastalığında görülen akciğer tutulum şekilleri Tablo VII'de verilmiştir.

**Tablo VII:** Miks kollajen doku hastalığında akciğer tutulum şekilleri

Parankimal hastalık
İnterstisyel pnömoni ve fibrozis
Kronik aspirasyon pnömonisi
Vasküler hastalık
Pulmoner hipertansiyon
Pulmoner kapillaritis
Pulmoner kistler
Havayolu hastalığı
Obstrüktif akciğer hastalığı
Plörezi
Diyafragma fonksiyon bozukluğu

Miks kollajen doku hastalığının akciğer tutulumunda iki ana histopatolojik tablo vardır; interstisyel fibrozis ve vasküler değişiklikler. İnterstisyel değişiklikler UIP veya NSIP şeklindedir. Hastalığın akciğerlerde yapmış olduğu fizyolojik bozukluklara rağmen radyolojik değişiklikler aynı şiddette değildir. Bozulmuş fizyolojik parametrelere rağmen olguların ancak %21'inde radyolojik bozukluk gösterilebilmiştir<sup>(57)</sup>. Radyolojik değişiklikler daha çok alt loblarda interstisyel infiltratlar şeklindedir.

Tedavide kortikosteroidler ve siklofosfamid kullanılarak akciğer bulgularında %38-86 düzelmeye sağlanmıştır<sup>(58)</sup>. Miks kollajen doku hastalığında akciğer tutulumunun mortalitesi, ileri aşamalarda fark edilebildiğinden yüksektir.

## KAYNAKLAR

- Michelle M, Freemer Talmadge E, King Jr. Connective Tissue Diseases. In: Marvin Schwartz, Talmadge E. King Jr(eds). Interstitial lung diseases. Fourth ed. Canada. 2003: 535- 98.
- Colby TV, Lombard C, Yousem SA, Kitaichi M. Atlas of pulmonary surgical pathology. Philadelphia: W.B. Saunders, Co.; 1991: 380.
- Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. J Rheumatol 1995; 22: 1265- 70.
- Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol 1996; 35: 248- 54.
- Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. Allergy 2005; 60: 715- 34
- Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Clin Chest Med 1998; 19: 641- 65.
- Raj R, Murin S, Matthay RA, Wiedemann HP. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. Crit Care Clin 2002; 18: 781- 803.
- Aringer M, Smolen JS. Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. Lupus 2004; 13: 344- 7.
- Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. Medicine (Baltimore) 1997; 76: 192- 202.
- Liu MF, Lee JH, Weng TH, Lee YY. Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. Scand J Rheumatol 1998; 27: 291- 5.
- Euler HH, Schroeder JO, Harten P, Zeuner RA, Gutschmidt HJ. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with subsequent pulse cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1994; 37: 1784- 94.
- Loehr TA, Smith TL. Inflammatory and granulomatous lesions of the larynx and pharynx. Am J Med 2001; 111: 113- 7.
- Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Drosos AA, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Pulmonary function of nonsmoking patients with systemic lupus erythematosus. Chest 1988; 94: 312- 5.
- 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.
- Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, Jimenez J, Juan L, Deleze M et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. Angiology 1985; 36: 431- 41.
- Simonson JS, Schiller NB, Petri M, Hellmann DB. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1989; 16: 918- 925.
- Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP. III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 159- 93.
- Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd JE. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. Chest 2000; 117: 14- 8.
- Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases with continuous IV epoprostenol (prostacyclin). Chest 1998; 114: 80S- 82S.

20. Molina J, Lucero E, Luluaga S, Bellomio V, Spindler A, Berman A. Systemic lupus erythematosus-associated pulmonary hypertension: good outcome following sildenafil therapy. *Lupus* 2003; 12: 321-3.
21. Pettersson T, Soderblom T, Nyberg P, Riska H, Linko L, Klockars M. Pleural fluid soluble interleukin 2 receptor in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 1820-4.
22. Nyberg P, Soderblom T, Pettersson T, Riska H, Klockars M, Linko L. Neurone-specific enolase levels in pleural effusions in patients with rheumatoid arthritis. *Thorax* 1996; 51: 92-4.
23. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001; 32: 69s- 80s.
24. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax* 2001; 56: 622-7.
25. Cortet B, Flipo RM, Remy-Jardin M, Coquerelle P, Duquesnoy B, Remy J et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 815-9.
26. McMahon MJ, Swinson DR, Shettar S, Wolstenholme R, Chattopadhyay C, Smith P et al. Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 776-9.
27. Snowden N, Moran A, Booth J, Haeney MR, Swinson DR. Defective antibody production in patients with rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 132-5.
28. Geddes DM, Webley M, Emerson PA. Airways obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 222-5.
29. Vergnenegre A, Pugnere N, Antonini MT, Arnaud M, Melloni B, Treves R et al. Airway obstruction and rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1072-8.
30. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 511-4.
31. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Nascimento Saldiva PH, Ribeiro de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's Syndrome: clinical pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 794-9.
32. Franquet T, Giménez A, Monil JM, Díaz C, Geli C. Primary Sjögren's Syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *AJR* 1997; 169: 655-8.
33. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos MH. Respiratory manifestations in primary Sjögren's Syndrome: a clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88: 226-9.
34. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44: 585-96.
35. Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, Tokuda M, Tanimoto Y, Kataoka M et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2002; 22: 89-92.
36. Johkoh T, Ichikado K, Akira M, Honda O, Tomiyama N, Mihara N et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: follow-up CT findings in 14 patients. *J Thorac Imaging* 2000; 15: 162-7.
37. Gudbjörnsson B, Hedenström H, Stalenheim G, Hällgren R. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with primary Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 36-40.
38. Stalenheim G, Gudbjörnsson B. Anti-inflammatory drugs do not alleviate bronchial hyperreactivity in Sjögren's syndrome. *Allergy* 1997; 52: 423-7.
39. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19:687-99.
40. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-13.
41. Lomeo RM, Cornella RJ, Schabel SI, Silver RM. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma presenting as pulmonary interstitial fibrosis. *Am J Med* 1989; 87: 525-7.
42. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-9.
43. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 298-304.
44. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29: 731-6.
45. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002; 29: 2371-8.
46. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
47. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
48. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil in safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-9.
49. Keogh AM, McNeil KD, Włodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and

- maintenance with Bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 181- 7
50. Lee-Chiong TL. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis and relapsing polychondritis. *Clin Chest Med* 1998; 19: 747- 57.
51. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, Han J. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: Radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002; 22: S151- S165
52. Dauriat G, Stern JB, Similowski T, Herson S, Belmatoug N, Marceau A et al. Acute respiratory failure due to diaphragmatic weakness revealing a polymyositis. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 203- 5.
53. Grateau G, Roux ME, Franck N, Bachmeyer C, Taulera O, Forest M et al. Pulmonary hypertension in a case of dermatomyositis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1452- 3.
54. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2230- 7.
55. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96- 100.
56. Frankel SK, Brown KK. Collagen vascular diseases of the lung. *Clin Pulm Med* 2006;13: 25- 36
57. Prakash UBS, Luthra HS, Divertie MB. Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 813-21.
58. Prakash UBS. Respiratory complication of mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1998;19:733- 46.