

Kollajen Doku Hastalıklarında İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Interstitial Lung Diseases In Collagen Vascular Diseases

Dr. Refik Ali SARI

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Kollajen doku hastalığı (KDH) kronik akciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir. KDH'da akciğer tutulumu sıktır, bununla birlikte akciğer tutulum sıklığı KDH'nın tipine göre değişmektedir. KDH'ya bağlı akciğer tutulum şekilleri nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), usual interstisyel pnömoni (UİP), organize pnömoni, bronşektazi, obliteratif bronşiolit ve pulmoner arteriyel hipertansiyondur. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) olan KDH olan hastaların büyük çoğunluğu sınırlıdır ve stabil durumdadır ve tedavi gerektirmez. Ancak az bir kısmı ağır ve ilerleyici olup erken tedavi başlanması gerekir. NSIP skleroderma'da sık görülürken UİP, bronşektazi ve obliteratif bronşiolit romatoid artritte sık olarak bulunur. Sistemik lupus eritematozusda plevral efüzyon ve pulmoner hemoraji en dikkati çeken tutulumdur. Polimiyozitte organize pnömoni ve NSIP kombinasyonu karakteristik akciğer tutulumudur. Sjögren sendromu bronşektazi ve lenfoid interstisyel pnömoni ile karakterize olup sıklıkla kistlerle birliktedir. İdiyopatik pulmoner fibrozisin (İPF) prognozu ortalama 2-3 yıllık yaşam süresiyle kötüdür. Hiçbir tedavi şemasının İPF'nin yaşam süresini düzelttiği görülmemiştir. Buna karşılık her ne kadar sistemik sklerozlu İAH olan hastaların immünsüpresif tedavisinin etkisinin araştırıldığı sadece iki randomize plasebo kontrollü çalışma olsa da klinik çalışmalar KDH-İAH hastalarında immünsüpresif ilaçların önemli bir kısmında yararlı olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğerler, Bilgisayarlı tomografi, kollajen doku hastalığı, romatoid artrit, skleroderma, sistemik lupus eritematozus.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Refik Ali SARI

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Trabzon

e-posta: refikali@yahoo.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.026

SUMMARY

Collagen vascular disease is one of the most common causes of chronic lung disease. The lung is frequently involved in connective tissue diseases (CTDs), although the frequency of lung manifestations varies according to the type of CTD. Patterns of lung injury from collagen vascular disease include nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), usual interstitial pneumonia, organizing pneumonia, bronchiectasis, obliterative bronchiolitis, and pulmonary arterial hypertension. A large percentage of patients with CTD associated ILD has limited and stable disease, not requiring treatment. However, a significant minority has severe and/or progressive disease, necessitating prompt initiation of treatment. NSIP are common in scleroderma, whereas usual interstitial pneumonia, bronchiectasis, and obliterative bronchiolitis are commonly found in rheumatoid arthritis. In systemic lupus erythematosus, pleural effusions and pulmonary hemorrhage are the salient features. In polymyositis, a combination of organizing pneumonia and NSIP is characteristic. Sjogren syndrome is characterized by bronchiectasis and lymphoid interstitial pneumonia, often associated with thin-walled cysts. Prognosis in IPF is dismal, with a median survival since diagnosis of 2-3 years. No treatment regimen has been shown to improve survival in IPF. By contrast, although there have been only two randomized placebo-controlled trials investigating the effect of immunosuppressive treatment in SSc-associated ILD, clinical experience suggests that immunosuppressive drugs in CTD-related ILDs are capable of benefiting a significant proportion of patients, particularly those with certain histological patterns of disease.

Key Words: Lungs, computed tomography, collagen vascular disease, rheumatoid arthritis, scleroderma, systemic lupus erythematosus.

GİRİŞ

Kollajen doku hastalıkları (KDH) sıklıkla akciğerde çeşitli değişikliklere yol açan immünolojik olarak gelişen sistemik hastalıklardır. Akciğeri en sık tutan KDH'ları romatoid artrit (RA), sistemik skleroz (SSk), sistemik lupus eritematozus (SLE), polimiyozit (PM) ve dermatomiyozit (DM), miks bağ doku hastalığı (MBDH) ve sjögren sendromu (SS) dur. İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon KDH hastalarında mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir⁽¹⁾. Sıklık, klinik bulgular, prognoz ve tedaviye cevap hem histolojik patern (usual interstisyel pnömoni, deskuame interstisyel pnömoni, organize pnömoni, diffüz alveoler hasar, nodüler lezyonlar vb.) hem de altta yatan KDH'ya bağlı olarak değişmektedir. Bu hastalıkların tanısı belirli kriterlere göre konmaktadır; bunların birçoğunda ne yazık ki akciğer tutulumu tanı kriterlerinin içersinde yer almamaktadır. Ayrıca bu hastalıklar birlikte (overlap) olabilmektedir. Akciğer tutulumu kollajen doku hastalıklarının seyrinde sık görülse de mevcut patolojik görünüm enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi ve diğer nedenlere de bağlı olabilir^(2, 3). Bu grup hastalarda sık olan ilaç toksisitesi ve enfeksiyonlar gibi tedaviyle ilişkili komplikasyonların gelişmesi durumunda klinik tabloyu açıklamak daha da zor olabilir. Her ne kadar akciğer grafisi pulmoner tutulumun araştırılması ve takibinde kullanılıyor olsa bile, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT) KDH'da akciğer tutulumu hakkında ek bilgiler sağlayabilir ve akciğerdeki tutulumunun ayırıcı tanısında özellikle yararlı olmaktadır⁽⁴⁾. KDH'da akciğer tutulumunun yeterince araştırılması hastalığın

tedavisi ve prognozunu değerlendirmek için oldukça önemlidir. Çünkü erken tedavi hastalığın düzelmesine yol açabilir⁽⁵⁾.

KDH'da akciğer tutulumunun tanısı konulmadan önce radyolog tedaviyle ilgili komplikasyonları ve fırsatçı enfeksiyon ihtimalini dışlamalıdır. İlaçla ilgili pnömonitisin doğru tanısını koymak klinik ve histopatolojik bulgular nonspesifik olduğundan çoğu zaman kolay olmayabilir. Bundan dolayı hastanın çok ilaç kullanıyor olması ve altta interstisyel hastalık olması veya birlikte enfeksiyon olması karışıklığa sebep olabilir. Radyolojik bulguların kliniko-patolojik bulgularla korelasyonu gereklidir⁽⁶⁾.

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

KDH değişik paternde İAH ile birlikte olabilir. Bunlar; Usual interstisyel pnömoni (UIP), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), kriptojenik organize pnömoni (COP), diffüz alveoler hasar (DAH) ve lenfositik interstisyel pnömoni (LIP)'dir (Tablo 1)⁽⁴⁾.

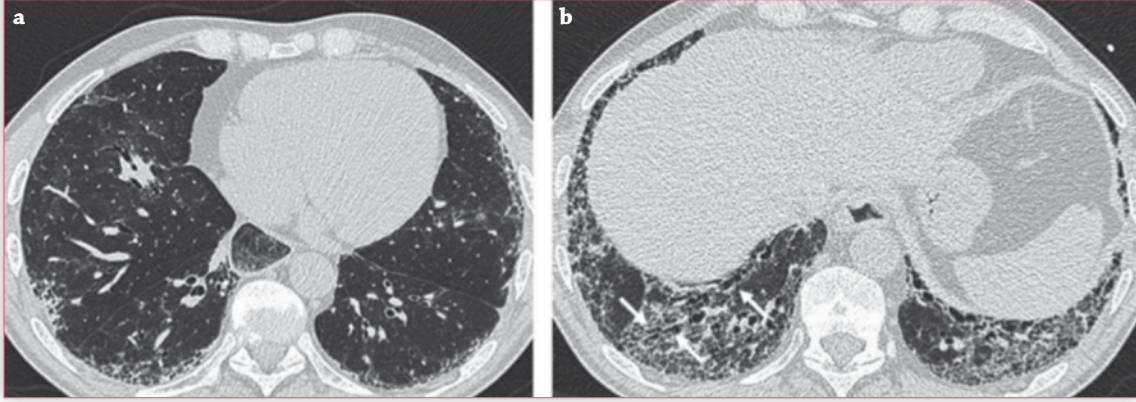
Non-spesifik interstisyel pnömoni (NSIP)

KDH'da İAH'ın en sık histopatolojik şekli NSIP olduğu görülmüştür. NSIP'nin patolojik tanısı iki aşamada olur; birincisi NSIP'nin karakteristik histopatolojik bulgularının bilinmesi, ikincisi de diğer İAH'ın dışlanmasıdır⁽⁴⁾. NSIP'de değişik derecede interstisyel inflamasyon ve fibrozis ile geniş bir histopatolojik bulguları kapsamaktadır^(7, 8). NSIP, histopatolojik

Tablo 1. Kollajen doku hastalıklarında görülen interstisyel akciğer hastalıkları.

KVH	UIP	NSIP	COP	LIP	DAD	Hemoraji	Havayolu
RA	+++	++	++	+	+	-	+++
SSc	+	+++	+	-	+	-	-
PM/DM	+	+++	+++	-	++	-	-
SS	+	++	-	++	+	-	+
MBDH	+	++	+	-	-	-	-
SLE	+	++	+	+	++	+++	-

4 no.lu kaynaktan uyarlanmıştır.

Şekil 1. Fibrotik NSIP (Bazallerde retiküler görüntü ve belirgin traksiyon bronşiektazisi ile birlikte buzlu cam alanları).

olarak sellüler NSIP (fibrotik komponent olmadan inflamasyonun olduğu) ve fibrotik NSIP (fibrotik bulguların daha belirgin olduğu) olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Fibrotik NSIP ve UIP arasındaki en önemli özellik NSIP’de bu histopatolojik bulguların geçici benzerliğidir⁽⁴⁾.

NSIP genellikle alt loblarda ve çoğunlukla bilateral ve simetrik tutulumla karakterizedir. HRCT’de en sık görülen bulgu buzlu cam opasiteleri ve hemen daima fibrotik NSIP’li hastalarda olan traksiyon bronşiektazi veya bronşiolektazidir (Şekil 1). Bu hastalarda genellikle subplevral korunmuş alanlar da görülebilir⁽⁹⁾. Ayrıca konsolidasyon alanları ve bal peteği de bulunabilir. Bu bulgular NSIP’de UIP’den daha az görülmektedir. Alt lob volüm kaybı fibrotik NSIP’li hastaların akciğerinde pulmoner fibrozisin diğer bulgularıyla beraber sıklıkla görülmektedir. Sellüler ve fibrotik NSIP akciğer bulguları sıklıkla birliktedir; bu iki tip arasında ayırım yapacak hiçbir güvenilir inceleme yoktur⁽¹⁰⁾.

Her ne kadar NSIP’in prognozu genellikle UIP’den daha iyi olsa da yine de mortalite riski taşımaktadır. Hastaların yaklaşık %20’si tanıdan sonra 5 yıl içinde ölürlür⁽⁷⁾. Sellüler NSIP’li hastalar fibrotik NSIP’lilere göre daha iyi prognoza sahiptirler. KDH olan hastalarda interstisyel pnömonitisin prognozu idiyopatik

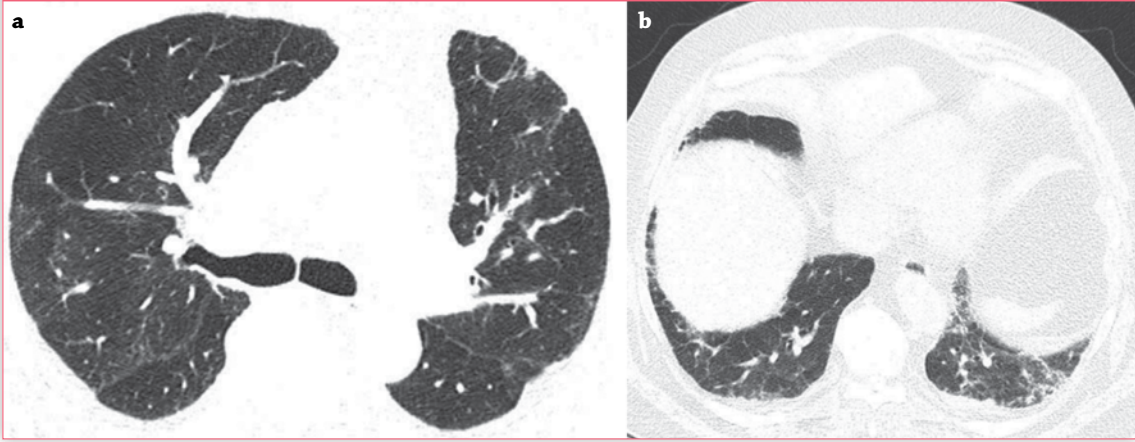
interstisyel akciğer (İPF) hastalığı olanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür^(11, 12). Bu farklılığın sebebi KDH’da NSIP’nin daha sık görülmesine bağlanmaktadır. Buna karşılık UIP idiyopatik hastalığı olanlarda daha siktir. KDH olup da NSIP gelişen hastalar arasında mortalite oranı idiyopatik NSIP’li hastalara benzerse de bu konuda kesin bir bilgi yoktur⁽¹³⁾.

Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)

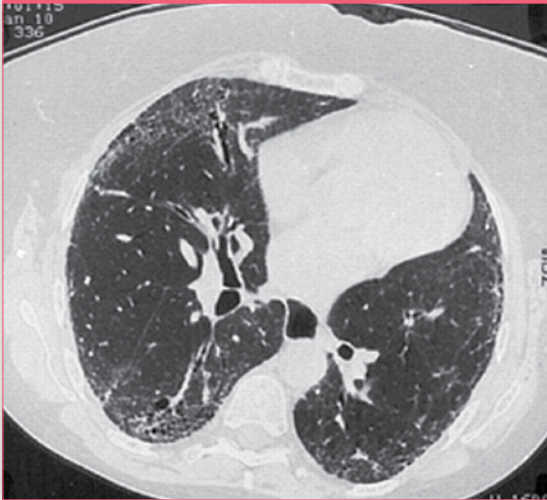
Diğer adıyla kriptojenik organize pnömoni (COP) ilk defa Davidson ve arkadaşları⁽¹⁴⁾ tarafından tanımlanmıştır. Patolojisinde alveoler duktuslara ve nadiren respiratuar bronşiolere uzanan hava alanlarında bağ dokusunun bulunmasıyla karakterizedir. Aynı patolojik patern Eppler ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ tarafından bronşiolitis obliterans organize pnömoni olarak isimlendirilen hastalıkta da bulunmuştur. BOOP değişik kollajen doku hastalıklarında ve daha çok RA’da tespit edilmiştir. Japonya’da yapılan 29 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların 5’inde RA tespit edilmiştir⁽¹⁶⁾.

Klinik bulgular nonspesifik olup öksürük, dispne ve fizik muayenede rallerden oluşmaktadır. Olguların %30’unda hastalık başlamadan önce flu-like semptomlar bulunmakta ve çoğu hastada hastalık süresi 3 aydan

Şekil 2. RA'da obliteratif bronşiolitis ve akciğer fibrozisi.



Şekil 3. HRCT; Bilateral alt zonlarda mikroskopik bal peteği görünümü (SSk).



daha az sürmektedir⁽¹⁸⁾. BOOP'lu hastalarda akciğer grafisi nonspesifiktir ve periferde yama tarzında, asiner veya lineer opasiteler görülebilir (Şekil 2). Solunum Fonksiyon Testinde (SFT) restriktif patern, bronkoalveoler lavaj (BAL) lenfositik alveolit ve karbonmonoksit diffüzyon tetkikinde (DLCO) azalma görülebilir⁽¹⁸⁾.

BOOP'un klinik bulguları nonspesifik olduğundan infeksiyon ihtimali dışlanmalıdır^(17, 18). Antibiyotik tedavisi ilk planda düşünülmelidir⁽¹⁷⁾. Hastalık klinik olarak ilerlerse akciğer biyopsisi yapılmalı ve tanı kesinleştiği zaman steroid tedavisi düşünülmelidir. Obliteratif bronşiolitin histopatolojik olarak iki alt grubu vardır: BOOP'un klinik bulgularıyla birlikte olan proliferatif bronşiolit ve obliteratif bronşiolitin klinik bulgularıyla birlikte olan konstrüktif bronşiolit⁽¹⁹⁾. Proliferatif bronşiolit daha çok alveollerde bulunan fibroblastlar, matriks mukopolisakkaritler ve inflamatuvar infiltratlarla karakterize nonspesifik bir reaksiyondur. Konstriktif bronşiolit inflamatuvar bir

infiltrattan bazen total tıkanmaya kadar giden progressif konsentrik fibroze kadar değişebilir. Bu değişiklikler düz kas hiperplazisi, bronşektazi ve bronş duvarında fibrozis ile birliktedir^(19, 20).

BOOP'un klinik tanısı proliferatif bronşioliti gösteren histolojiyle desteklenmelidir. BOOP olgularının %90'ı RA ile birliktedir^(18, 20). RA'da genellikle eklem bulguları BOOP'dan önce görülür.

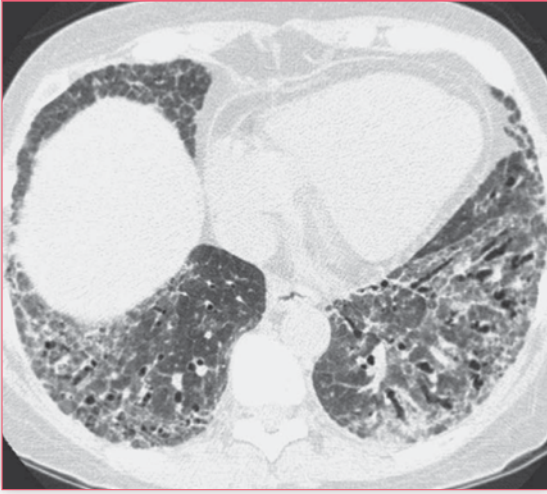
SİSTEMİK SKLEROZ

Sistemik skleroz (SSk) inflamasyon, vasküler hasar ve fibrozisten oluşan patofizyolojik bulgularla karakterize etiyolojisi bilinmeyen kronik multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık görülür (K/E=4-8/1). Görülme sıklığı 45-64 yaşlar arasında pik yapar⁽²¹⁾. SSk'lı hastalar cilt tutulumunun yaygınlığına göre iki alt gruba ayrılır. Bu hastalarda organ tutulumu, otoantikör profili ve yaşam süreleri de değişmektedir.

Pulmoner tutulum SSk'lı hastalarda sıklıkla ve en sık olarak İAH ve pulmoner arteriyel hipertansiyona yol açan pulmoner vasküler hastalık görülür. Pulmoner tutulumun klinik bulguları nefes darlığı olup önce egzersiz daha sonra da istirahat dispnesi şeklinde gelişir. Hastalarda kuru öksürük, atipik göğüs ağrısı, halsizlik de görülebilir⁽²²⁾.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İAH sistemik sklerozda (SSc) en sık görülen akciğer tutulumudur. İAH hem yaygın cilt tutulumlu hem de sınırlı cilt tutulumlu sistemik sklerozda gelişebilir. Otopside hastaların %70-80'inde patolojik değişiklikler tespit edilmektedir. Pulmoner fibrozisin hızlı seyretmesi nadirdir. Pulmoner semptomlar nadiren sistemik sklerozdan önce de görülebilir⁽²³⁾. Hastaların büyük çoğunluğunda semptomlar yavaş ilerlemektedir. Bununla birlikte dispne, pulmoner fibrozis bulgu-

Şekil 4. Sistemik sklerozda NSIP paterni.

ları olmasa da görülebilir. Fizik muayenede en sık tespit edilen bulgu her iki akciğer bazallerinde duyulan krepitan rallerdir. Pulmoner fibrozis öncelikle akciğer bazal kısımlarda gelişir ve akciğerin 2/3 kısımlarına kadar ilerler (Şekil 3). SSK'da İAH insidansı %25-65 arasında değişmektedir. Yakın zamanda HRCT ile yapılan çalışmalarda akciğer grafisi normal olan birçok hastada HRCT'de İAH varlığı tespit edilmiştir^(23, 24).

HRCT'nin kullanımı, SSK'nın tanısında özellikle de İAH'ın erken döneminin tespit edilmesi radyolojik görüntünün önemini arttırmıştır. İnterstisyel pnömonin en sık karşılaşılan paterni NSIP'dir (Şekil 4). Ancak UIP'de sık görülebilir. NSIP'li hastalar genellikle UIP'den daha iyi prognoza sahip olmakla beraber fibrotik NSIP'in UIP'den ayırt edilmesi zor olabilir⁽²⁵⁾.

SSK'lı hastalarda yapılan fizyolojik çalışmalarda; azalmış total akciğer kapasitesi (TLC), vital kapasite (VC) ve/veya vital kapasite (FVC) ve CO diffüzyonunda azalma tespit edilmiştir. Gizli akciğer hasarı pulmoner fonksiyon testleri normal hastalarda da görülebilir⁽²⁶⁾. Wells ve arkadaşları'nın⁽²⁷⁾ yaptığı çalışmada; CO diffüzyon testi altın standart olan HRCT ile kıyaslandığında İAH'ın yaygınlığını gösteren en iyi indeks olduğu gösterilmiştir. İlginçtir, İAH olan sistemik sklerozlu hastalar İPF'lilere göre daha iyi bir yaşam süresine sahiptirler (5 yılda %85 & %50)⁽²⁸⁾. Anti-Scl-70 İAH gelişimiyle korelasyon gösterir ve diffüz cilt tutulumlu hastalarda daha sık görülmektedir. Anti-sentromer antikor sınırlı cilt tutulumlu sklerodermalı hastalarda ve pulmoner vasküler hastalığı olanlarda daha siktir⁽²⁹⁾.

Patoloji

Sistemik sklerozda görülen pulmoner fibrozis morfolojik olarak İPF'den ayırt edilemez. Erken değişiklikler interstisyel ödem ve genişleme ve alveol duvarında

inflamatuar reaksiyon ve birlikte fibroblast proliferasyonuna bağlı olarak mononükleer hücre ve nötrofillerin birikiminden oluşur. SSK'da alveolit aktif alveoler makrofaj, lenfosit, nötrofil ve eozinofillerin birikimiyle karakterizedir. İAH'lı SSK'lı hastalarda kontrollere orana daha fazla oranda nötrofil ve eozinofil vardır^(30, 31).

SSK'lı bütün hastalarda belli aralıklarla yapılan HRCT takiplerinde tedaviden sonra bile düzelmeyen buzlu cam opasiteleri görülebilir. Bundan dolayı bu buzlu cam opasiteleri genellikle inflamasyon olmayıp fibrozis varlığını akla getirmektedir⁽³²⁾.

SSK'lı hastalarda İAH tedavisinde oral siklofosfamid ve düşük doz prednizolon kombinasyonu ile tedavinin etkili olduğuna dair veriler vardır. Fakat uzun süre kullanıldığında hemorajik sistit ve malign hastalık gibi riskleri bulunmaktadır^(33, 34). SSK KDH olan hastalar arasında en yüksek mortalite oranına sahiptir ve İAH ile birlikte pulmoner arteriyel hipertansiyon en önemli ölüm sebebidir⁽³⁵⁾.

Romatooid artrit

RA toplumun %1-2'sini etkileyen ve en sık görülen KDH'dır. Kadınlarda 3 kat daha siktir. En sık 25-50 yaşlar arasında görülür. RA'lı hastaların yarısından fazlasında eklem dışı tutulum vardır. Akciğer tutulumu RA'lı hastaların enfeksiyondan sonra en sık ikinci (%18) ölüm nedenidir⁽³⁶⁾.

Toyosima ve arkadaşları⁽³⁷⁾ 1246 RA'lı hastaya yapılan nekropside akciğer tutulumu (%18) enfeksiyonlardan (%27) sonra ikinci en sık ölüm nedeni olarak bulmuşlardır. 1961'de Cudlowics ve arkadaşları⁽³⁸⁾ ilk "romatooid akciğeri" sadece klinik olarak değil aynı zamanda hem spirometrik hem de histolojik bulgularla açıkladılar.

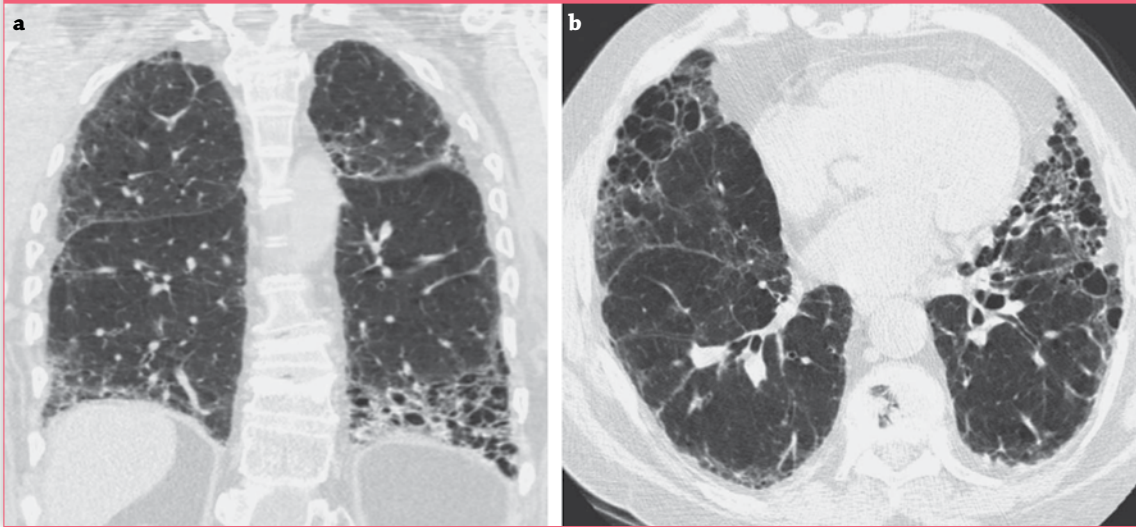
RA'lı hastalar arasında klinik olarak interstisyel akciğer hastalığının prevalansı yaklaşık %5'dir⁽³⁹⁾. İnterstisyel akciğer hastalığı paterni NSIP, UIP, COP ve folliküler bronşiolit gibi farklı şekillerde olabilir. RA'lı hastalarda diğer KDH'lı hastalardan farklı olarak UIP daha siktir⁽⁴⁰⁾.

İnterstisyel akciğer tutulumu

Akciğer grafisinin değerlendirilmesiyle akciğer tutulumu hastaların (%1-5) oranında tespit edilebilmektedir^(41, 42). Buna karşılık SFT, spirometri ve CO diffüzyon testi birlikte değerlendirildiği zaman hastaların %40'ında restriktif değişiklikler tespit edilmektedir⁽⁴³⁾. Cervantes-Peres ve ark.⁽⁴⁴⁾ akciğer biyopsisi yapılan hastaların %80'inde histolojik olarak interstisyel akciğer hastalığının bulgularını tespit etmişlerdir. HRCT çektilirilmesi akciğer tutulumunun tanı ihtimalini artırabilir⁽⁴⁵⁾.

RA'da pulmoner fibrozisin klinik bulgusu İPF'deki bulgulara benzemektedir⁽⁴⁶⁾. Olguların %90'ında eklem

Şekil 5. RA'da UIP. a and b, Koronal and axial HRCT; Bazallerde daha fazla olan retiküler değişiklikler ve bal peteği görünümü.



tutulumu akciğer tutulumundan önce görülür. RA'da pulmoner fibrozis seropozitif nodüler hastalığı olan 50-60 yaşlarındaki erkeklerde daha sıktır. RA'da pulmoner fibrozisin klasik radyolojik görüntüsü bazallerde retiküler, retikülonodüler veya bal peteği şeklinde olur⁽⁴⁷⁾.

Sistematik solunum fonksiyon testleri hastaların %41'inde diffüzyon kapasitesinde bir azalmayı göstermiş ve bunların da %50'sinde akciğer biyopsisinde lenfoid infiltratlarla birlikte fibrozis tespit edilmiştir⁽⁴⁸⁾. Plöropulmoner tutulum prevalansı erkeklerde ve sigara içenlerde belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir⁽⁴⁹⁾. Subkutan nodüller yüksek titrede romatoid faktör veya antinükleer antikorların birlikteliği belirgin risk faktörü olarak düşünülmektedir. Bununla beraber İAH insidansının eklem tutulumuyla ilişkisinin olmadığı görülmüştür⁽⁵⁰⁾. Akciğer tutulumu olan hastaların yaklaşık %90'ında İAH gelişmesinden önce artrit bulguları vardır. Akciğer hastalığının ortalama başlama yaşı 5. veya 6. dekadlardır.

Klinik bulgular nonspesifik olup artan efor dispnesi ve kuru öksürük en sık karşılaşılan semptomlardır. Muayenede hastaların çoğunda akciğerin her iki bazal kısımlarında krepitan raller tespit edilir⁽⁵⁰⁾.

Akciğer grafisi erken fibrozisli hastalarda normal olabilir. Erken asiner paterni genellikle alt lobda belirgin olan retikülo-nodüler infiltratlar takip eder. Son dönem fibroze ilerlemesi durumunda klasik bal peteği görünümü gelişir. Birlikte plevral effüzyon sıktır. Radyolojik infiltratların yaygınlığı ile histolojik veriler arasında hiç bir korelasyon yoktur⁽⁵¹⁾.

HRCT, İAH değerlendirmesinde akciğer grafisinden daha duyarlıdır ve daha erken tanı konmasına imkan sağlar. Fibrozis dışında bronşlarda kalınlaşma ve di-

latasyon birlikteliği RA için oldukça anlamlıdır. HRCT'de buzlu cam opasiteleri, bazal bal peteği, traksiyon bronşiektazi ve amfizem gibi bulgular görülür⁽⁵²⁾. Akciğer grafisi normal olan 29 RA hastasının 17'sinde HRCT ile interstisiyel pnömonitis tespit edilmiştir. Bu nedenle HRCT, İAH risk faktörleri veya akciğer grafisinde minör değişiklik olan bütün RA hastalarında yapılmalıdır⁽⁵³⁾.

UIP'lı hastalarda en sık görülen radyolojik bulgular alt loblarda yerleşen bal peteği kistleri ve sıklıkla periferik retiküler opasiteler ve alt lobda volüm kaybıdır⁽⁸⁾. Tipik CT bulguları; retiküler opasiteler ve bal peteği kistleridir; Bunlar sıklıkla traksiyon bronşiektaziler ve bronşiektazilerdir (Şekil 5). Buzlu cam opasiteleri görülebilir fakat bunlar NSIP'ye göre daha azdır. Bu durum mimari yapının bozulması ve lobar volüm kaybı ilerlemiş hastalarda görülür⁽⁸⁾.

Patoloji

RA'da görülen İAH'daki histolojik bulgular klasik olarak İPF de dahil olmak üzere diğer hastalıklardan ayırt edilemez. Lezyonların erken hücrel infiltratlardan son dönem bal peteğine devam ettiği görülmektedir. Bu hastalarda hızlı klinik seyir, ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ve sıklıkla tedaviye cevapsızlık gözlenmiştir. Histolojik bulgular hafif bronşioler inflamasyondan tam tıkanmaya yol açan progresif konsentrik fibroze kadar değişmektedir⁽⁵⁴⁾.

Anormal akciğer grafisi ve/veya solunum fonksiyon testleri ile tanımlanan klinik İAH'lı hastalarda genellikle nötrofilik alveolit bulunur. BAL sıvısında nötrofillerin oranı CO diffüzyonun azalması ile doğru orantılı bulunmuştur⁽⁵⁵⁾. Subklinik lenfositik alveolit, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testi normal olan hastaların

yaklaşık 1/3'ünde tespit edilmiştir. Subklinik alveolitin prognostik önemi bilinmemektedir⁽⁵⁶⁾.

RA'lı pulmoner fibrozisli hastaların SFT'lerinde azalmış akciğer volümü, artmış FEV1/FVC ve azalmış CO diffüzyonu ile restriktif bir patern saptanır. Üç yüz kırk iki hastayı kapsayan bir çalışmada interstisyel akciğer tutulumu ile birlikte sigaranın SFT'deki değişiminin esas nedeni olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾. Sonuç olarak BAL RA'lı her hastada ve interstisyel akciğer hastalığında gerekli değildir. Her ne kadar IPF ve romatoid interstisyel fibrozis aynı histopatolojik özelliğe sahip ise de lenfosit hakimiyeti, damar duvarı ve solunum yollarıyla ilgili lenfoid hiperplazi ve romatoid nodüller RA için karakteristiktir⁽⁴²⁾.

Romatoid pulmoner fibrozisin patogenezi hem RA ile hem de RA'dan bağımsız faktörlerle ilişkilidir. Sigara kullanımı ve bazı α -1-antitripsin izotipleri RA'dan bağımsız faktörlerdir⁽⁵⁷⁾.

Obliteratif bronşiolit RA'nın bir komplikasyonu olarak tarif edilmiştir. Tipik CT görünümü; ekspiratuar CT'de dağınık hava hapsi alanlarıyla mozaik paternidir. Birlikte hafif bronşiyal dilatasyon sıklıkla görülür⁽⁵⁸⁾. Folliküler bronşiolit benign bir durum olup RA'lı hastalardan alınan akciğer biyopsi örneklerinde sıklıkla rastlanmaktadır. Histolojik olarak peribronşiyal lenfatik foliküllerin belirgin hiperplazisi ile karakterizedir. HRCT'de multipl küçük nodüller sıklıkla buzlu cam alanları görülür⁽¹³⁾.

Bronşiolitis obliterans organize pnömoni

Patolojik çalışmalarda RA'lı hastalardan alınan 40 akciğer biyopsisinden 6'sına BOOP tanısı konmuştur. Bu hastalarda radyografide retikülonoduler lezyonlar görülür ve bu yönüyle de IPF'den ayırt edilemez. Buna karşılık idiyopatik BOOP'da akciğer grafisinde yama tarzında alveoler infiltratlar görülür. Hastalığın seyri hızla solunum yetmezliğine gidecek kadar ağır olabilir⁽⁵⁹⁾. Kollajen doku hastalığı ile birlikte görülen BOOP'un prognozu bir çalışmada idiyopatik vakalardan biraz daha iyi görülmüştür. Bununla birlikte birçok vakanın kortikosteroide iyi cevap verdiği görülmüştür⁽⁶⁰⁾. Ayrıca BOOP'lu RA hastaları IPF'den daha iyi bir prognoza sahiptir⁽⁵¹⁾.

Tedavi

Birçok çalışmada IPF'ye kıyasla RA'da görülen İAH akciğer fonksiyonlarında daha yavaş bozulmayla birlikte daha iyi bir prognoza sahiptir⁽⁵⁹⁾. Beş yıllık yaşam süresi %39 olarak bulunmuştur. Spontan remisyona giren bir kaç olgu bildirilmiştir⁽⁶⁰⁾. Tam tersine immünsüpressif tedavi ve plazmaferes uygulanmasına rağmen fulminan olgular da bildirilmiştir. İPF'de

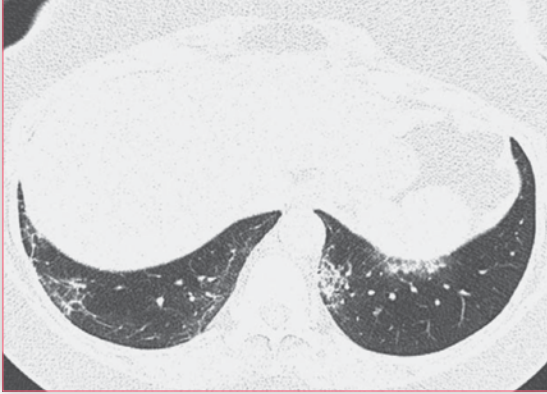
olduğu gibi BAL'da lenfositoz (>%11) tedaviye cevabın etkili olacağını gösterirken alveoler nötrofilik kötü prognozu gösterir. Bununla birlikte tedavi sırasında kötü alveoler nötrofilinin uzun süre devam etmesi klinik kötüleşmeyle aynı anlamda değildir. Hücrel inflamatuvar lezyonların (hücrel interstisyel pnömoni, DIP, lenfoid hiperplazi) tedaviyle düzeldiği görülmüştür⁽⁶¹⁾.

RA'lı İAH olan hastaların optimal tedavisi henüz net değildir. Kortikosteroidler sıklıkla primer IPF'de kullanıldığı gibi uygulanır. Başlangıç tedavisi genellikle 1mg/kg/gün olup 6-8 hafta kullandıktan sonra klinik ve SFT'deki düzelmeye göre doz azaltılarak devam edilir. Kortikosteroid tedavisinin sonuçlarının oldukça değişik olduğu görülmüştür⁽⁴⁹⁾. Objektif cevap oranı %44 bulunmuştur. İlk etapta tedaviye cevap alınırsa uzun süre devam edilebilir. Kontrolsüz çalışmalarda metotreksat, azatioprin ve siklofosamid tek başına veya kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılmıştır⁽⁶²⁾. Alveoler nötrofil ve/veya eozinofil olması durumunda siklofosamide steroidden daha iyi cevap alındığı görülmüştür. Steroidlere yetersiz cevap durumunda alternatif olarak immünsüpresif tedavi yapılmalıdır⁽⁶³⁾.

RA tedavisinde kullanılan değişik ilaçlar akciğerde hastalığa yol açabilir. Örneğin, altın tuzları ve penisillamin kullanımına bağlı olarak diffüz alveoler hasar ve obliteratif bronşiolit gelişebilir⁽³⁶⁾. Pnömonitis genellikle metotreksat (MTX) tedavisi sırasında kümülatif doz oluşmadan gelişir. Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı akciğer hastalığı gelişen hastalarda gelişen nefes darlığı, öksürük ve ateş gibi semptomlar birkaç hafta sürebilir. Tanı diğer muhtemel sebeplerin özellikle fırsatçı enfeksiyonlar ve interstisyel pnömoninin dışlanmasıyla konmaktadır⁽⁶⁾.

St Clair ve arkadaşları⁽⁶⁴⁾ hastaların %3.1'inde MTX ilişkili pnömonitis tespit etmişlerdir. MTX ilişkili pnömonitis'in klinik bulguları spesifik değildir⁽⁶⁴⁾. Akut veya subakut başlangıçlı kuru öksürük, dispne, ateş ve dinlemekle rallerin bulunması oldukça önemlidir. Akciğer grafisi normal olabilir veya yaygın interstisyel ve/veya asiner tutulum görülebilir^(65, 66). Dolayısıyla MTX ilişkili pnömonitis için patogonomonik olabilecek hiçbir klinik veya laboratuvar bulgusu yoktur. Bundan dolayı MTX ilişkili pnömonitis MTX kullanan ve akciğer semptomları olan her hastada düşünülmelidir. MTX ilişkili pnömonitis tanısı enfeksiyon, romatoid akciğeri, ilaca bağlı pnömonitis gibi diğer akciğer hastalıkları dışlandıktan sonra konulmalıdır⁽⁶⁶⁾. BAL, bakteriyel bir enfeksiyon ve pnömosistis karini enfeksiyonu düşünüldüğü zaman yapılmalıdır. MTX ilişkili pnömonistide histolojik değişiklikler nonspesifiktir. MTX ilişkili pnömonitis'in mekanizması bilinmemektedir. Hastalık süresi ile MTX kullanım süresi, haftalık doz veya total doz arasında hiçbir korelasyon yoktur⁽⁶⁵⁾.

Şekil 6. Romatoid artrit'li hastada Metotreksat toksisitesi. HRCT; bazallerde buzlu cam ve retiküler değişiklikler.



Bu hastalarda HRCT'de sentrilobuler nodüllerle yama tarzında buzlu cam opasiteleri ve lenfadenopati tespit edilir (Şekil 6). Tedavi olarak alınan ilaçların kesilmesi ve yüksek doz steroid kullanımı genellikle yeterlidir⁽⁶⁷⁾.

Tedavi yaklaşımları ve Metotreksat'a bağlı gelişen pnömonitis

Yüksek doz steroidler bazı hastalarda etkili olmaktadır. Bazı hastalarda da yüksek doz steroid hastalığı kontrol altına alır ancak doz azaltılınca reaktivasyon gelişebilir. Üçüncü grup hastada yüksek doz steroid kullanımı hastalığın aktivasyonunu baskılamaz. Son iki grupta immünsüpresif tedavi erken dönemde eklenmelidir⁽⁶⁸⁾. Agresif tedaviyi gerektiren klinik tablo varsa pulse metilprednizolon başlanır ve oral prednizolonla devam edilir. Aynı zamanda immünsüpresif olarak azatioprin düşünülmalıdır. IPF'nin tedavisinde steroid ile azatioprinin etkili olduğu gösterilmiştir. Hem riski hem de yan etkileri siklofosfamidten daha azdır. Azatioprinin etkisiz olduğu durumlarda veya yan etkileri geliştiğinde siklofosfamid kullanılmalıdır⁽⁶⁹⁾.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etiyolojisi bilinmeyen özellikle eklem, seröz zarlar, deri, börek ve beyni etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastaların %90'ı kadın olup siyahılarda daha sıktır⁽⁷⁰⁾. Anti-nükleer antikor (ANA), Anti-dsDNA ve Anti-Smith başta olmak üzere otoantikorlar hastalığın tanısında önemli yere sahiptirler⁽⁷¹⁾.

Akut lupus pnömonitis ve alveoler hemoraji

Akut pnömonitis nadir bir tutulum olup SLE'li hastaların %14'ünde rapor edilmiştir; Akut pnömonitis gelişen hastaların yarısında hastalığın ilk bulgusu-

dur⁽⁷²⁾. Akut lupus pnömonitis infeksiyöz neden olmadan ani ateş yükselmesiyle seyreden pnömonik bir tablodur. Akut lupus pnömonitis vakalarında akut başlayan ateş, dispne, öksürük, yan ağrısı ve arteriyel hipoksi bulgu ve semptomları görülür. Akciğer grafisinde daha çok alt loblarda yer yer konsolide alanlar ve buzlu cam opasiteleri görülür; vakaların yarısında plörezi de vardır⁽⁷³⁾. Histopatolojik bulgular içerisinde diffüz alveoler hasar ve alveoler kanama ve kapiller inflamasyon ile birlikte olan veya olmayan hücreyel infiltratlı nekroz ve hiyalin membranlar bulunmaktadır. Akut lupus pnömonitis nadir görüldüğünden infeksiyon, kanama gibi diğer infiltrasyon nedenleri ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır⁽⁴⁾.

Her ne kadar sistemik lupus eritematozusda (SLE) akciğer tutulumu sık olsa da kronik pulmoner fibrozis gelişimi nadirdir. SLE'de daha sık görülen akciğer bulguları akut lupus pnömonitis ve/veya alveoler hemorajidir⁽⁷⁴⁾. Alveoler hemoraji hafifden ağır klinik tablolara kadar değişir ve BAL çalışmalarında sıklıkla hemosiderin içeren makrofajlar görülür. Hastada dispne, taşikardi, öksürük, ateş, plöretik ağrı ve bazen hemoptizi gelişebilir. Akciğer grafisinde tipik olarak daha çok alt zonlarda tek veya iki taraflı yama tarzında konsolide alanlar görülür. Hastalarda bu bulgularla birlikte plevral efüzyon veya atelektazi olabilir⁽⁷⁵⁾.

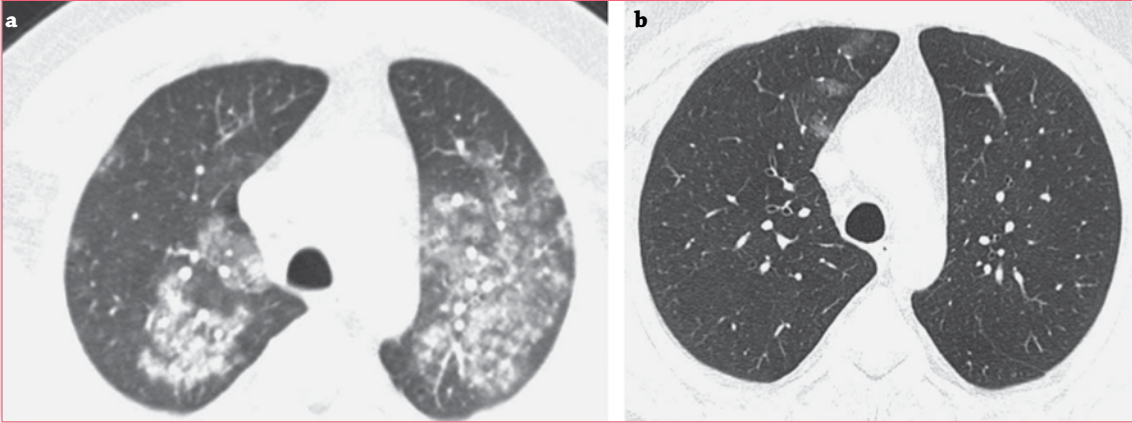
Tedavi

Tedavide yoğun bakım ve yüksek doz kortikosteroid kullanılmaktadır. Mortalite %50'ye kadar çıkabilmektedir⁽⁷³⁾. Matthey ve arkadaşları⁽⁷⁶⁾ akut lupus pnömonitisinden %50 mortalite oranı bildirmişlerdir. Kortikosteroidler, immünsüpresif ilaçlar ve plazmaferez küçük ve kontrolsüz serilerde akut İAH'nın tedavisinde kullanılmıştır. İlaçların tedavide oldukça etkili olduğu görülmüştür⁽⁷⁷⁾. SLE'li hastalarda gelişen birkaç adet BOOP bildirimi vardır ve bir otopsi serisinde vakaların %20 dolayında organize pnömoni tespit edilmiştir⁽⁷⁸⁾.

İAH SLE'nin nadir bulgusudur. Ortalama semptomatik İAH prevalansı %3 dolaylarındadır⁽⁴⁾. Semptomların başlangıcı vakaların çoğunda sinsidir. SLE'de biyopsi sonuçlarına göre birçok İAH paterni tarif edilmiş olup en sık görüleni NSIP'dir⁽¹³⁾. SLE'de İAH tedavisinde kortikosteroid ve/veya immünsüpresif ilaçların olumlu etkisi plasebo kontrollü çalışmalarda bulunamamıştır⁽⁷⁹⁾.

Diffüz alveoler hemoraji nadirdir ve ağır seyreder. SLE'de prevalansı %2-5,4 arasında değişmektedir⁽⁸⁰⁾. Semptomlar arasında dispne, ateş, kanlı balgamla birlikte öksürük ve nadiren belirgin hemoptizi bulunur. En sık görülen radyolojik bulgu her iki hemitoraksda konsolidasyon, buzlu cam opasiteleri ve septal kalınlaşmadır (Şekil 7).

Şekil 7. SLE'de rekürren pulmoner hemoraji. a; HRCT pulmoner hemoraji ile birlikte. b; HRCT 1 yıl sonraki görüntü



Semptomların ani başlaması, akciğer grafisinde veya CT'de diffüz alveoler opasitelerin tespit edilmesi ve hemoptizili veya hemoptizi olmadan serum hemoglobinin düzeyinde azalma olan bir hastada diffüz alveoler hemoraji olabileceği akla gelmelidir. Enfeksiyonu dışlamak ve tanıyı desteklemek için bronkoskopi yapılmalıdır. Aspire edilen sıvının devamlı ve artarak kanlı olması diffüz alveoler hemoraji tanısını destekler niteliktedir. Diffüz alveoler hemoraji tanısı yaklaşık %50 mortalite oranıyla kötü prognozu gösterir⁽⁸⁰⁾.

POLİMİYÖZİT/DERMATOMİYÖZİT

Polimiyozit/Dermatomyozit (PM/DM) heterojen bir grup olan kas hastalıkları içerisinde en sık görülen inflamatuvar miyopatilerdir. PM haftalar/aylar içerisinde proksimal kaslarda güçsüzlükle ortaya çıkan subakut miyopati şeklinde gelişir. DM miyopatiden önce veya birlikte görülen karakteristik deri bulgularıyla PM'den ayırt edilebilir⁽⁴⁾.

Akciğer PM/DM'de en sık tutulan organdır. Pulmoner tutulum hastaların %40'dan fazlasında görülür ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olur⁽⁸¹⁾. Pulmoner tutulum belirgin kas tutulumu olmayan hastalarda da görülebilir⁽⁸²⁾. Parankimal akciğer tutulumuna ek olarak pulmoner arteriyel hipertansiyon ve nadir fakat ölümcül olabilen pulmoner kapillaritis ile beraber diffüz alveoler hemoraji de görülebilir⁽⁸³⁾.

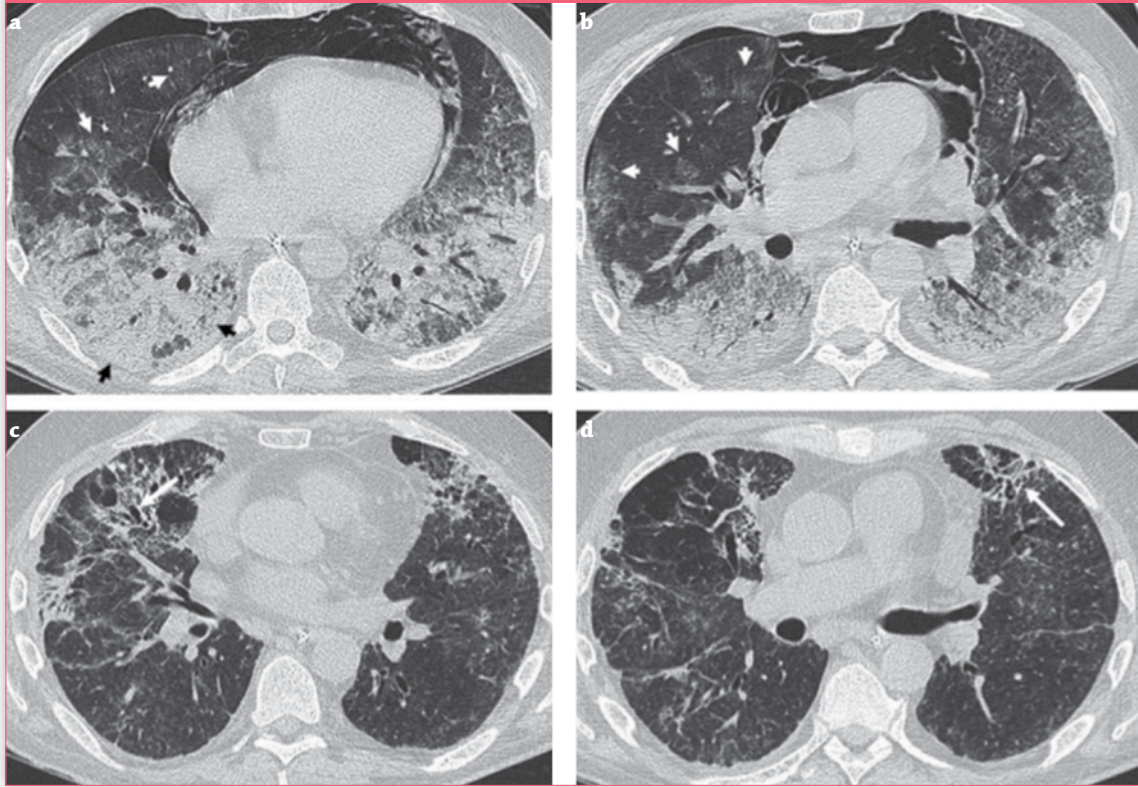
Dermatomyozit/Polimiyozit'de (DM/PM) akciğer fibrozisinin klinik, radyolojik veya fonksiyonel bulguları sıklıkla görülür. Retrospektif çalışmada İAH DM/PM olgularının %5 ve %9'unda bulundu⁽⁸⁴⁾. DM/PM'de akciğer tutulumu olguların %33'ünde kas veya deri bulgularından önce gelişebilmektedir. Kas ve deri tutulumunun yaygınlık ve şiddetiyle İAH gelişmesi arasında hiç bir korelasyon yoktur. Klinik bulgu 3 kısma ayrılabilir: 1) İAH nadiren hızlı bir şekilde akut ateş, dispne ve Hamman-Rich sendromuna benzer

akciğerde infiltratlarla hızlı bir ilerleme gösterebilir. 2) Hastaların akciğerde radyolojik değişikliklerle yavaş ilerleyen dispnesi olabilir. 3) Bazı hastalarda hiç bir semptom olmamakla beraber anormal radyografi ve/veya SFT bulguları vardır. Akciğer grafisinde en sık bilateral bazal infiltratlar vardır fakat biyopsi ile tespit edilen İAH'lı hastalarda normal olabilir. HRCT'de plevral düzensizlik, buzlu cam görüntüsü ve yama tarzında konsolidasyon görülür (Şekil 8)⁽⁸⁵⁾.

Kreatinin kinaz artışı veya kas hastalığının şiddeti ile İAH gelişimi arasında hiçbir ilişki yoktur. Her ne kadar bazı hastalarda anti-Jo-1 negatif olup İAH olsa da Jo-1 antijeni DM/PM'de İAH ilişkili bir marker olarak bildirilmiştir⁽⁸⁶⁾.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) PM/DM'de %5-65 arasında değişen oranlarda görülen bir akciğer tutulumudur. İAH önemli bir prognostik faktördür ve hayatı tehdit eden komplikasyonlara sebep olabilir. Miyozit ilişkili İAH PM/DM tanısından önce veya birlikte veya tanıdan sonra gelişebilir⁽⁸⁷⁾. İAH olan 36 hastalık bir çalışmada; hastaların %58'inde kronik bir seyirle, %25'i semptomsuz ve %17'sinde akut solunum yetmezliği ile gelmiştir. İAH tanısı konduğunda hastaların %42'sinde birlikte deri ve kas hastalığı bulguları varken hastaların %19'una önceden PM/DM tanısı konmuştur⁽⁸⁸⁾. Hastalarda en sık dispne sonra da öksürük görülmüştür. Akut İAH en sık özellikle amiyopatik DM olmak üzere DM'de görülmektedir. İsveç'te yapılan prospektif bir çalışmada; 2,5 yıllık periyotta 17 yeni PM/DM hastasının 11'inde (%65) İAH tespit edilmiştir. Bunların %18'inde subklinik İAH bulunmuştur⁽⁸⁹⁾. DM'de diffüz alveoler hasar birlikte olabilir ve tedaviye dirençli ve ilerleyici olabilir⁽⁹⁰⁾. Başlangıçta eklem tutulumu, anti-Jo-1 pozitifliği ve yaşlılık PM/DM'li hastalarda İAH gelişme ihtimalini arttırmaktadır⁽⁹¹⁾. Kore'de yapılan retrospektif bir çalışmada 72 PM/DM'li hastada Hamman-Rich benzeri bulguları, amiyopatik DM ve FVC'si %60'dan aşağı olan hasta-

Şekil 8. Dermatomyozit tanısı olan bir hastada diffüz alveoler hasar (DAD)/Organize pnömoni olgusu. A-B; yaygın buzlu cam alanları ile birlikte yoğun konsolide alanlar. C-D; Tedaviden 2 ay sonraki görüntü.



ların kötü prognoza sahip olduğu tespit edilmiştir⁽⁹²⁾. Ayrıca Anti-sentetaz antikoru pozitif olan hastalarda birlikte Anti-Ro/SS-A antikorlarının olması durumunda daha şiddetli ve ilerleyici İAH görülmüştür⁽⁹³⁾. Diğer bir çalışmada da başlangıçta BAL'da nötrofilik alveolit bulunması kötü prognoz işareti olarak değerlendirilmiştir⁽⁹⁴⁾. Miyozitte rapor edilen en sık histolojik alt grup NSIP'dir^(94, 95). LIP ise nadir görülür⁽⁹⁵⁾.

PM/DM'li hastalarda İAH görülme sıklığı kullanılan metoda ve Anti-JO-1 antikor pozitifliğine bağlı olarak %5-30 arasında değişmektedir⁽⁹⁶⁾. PM/DM'li hastalarda dört majör hastalık paterni olabilir; Kriptojenik organize pnömoni (COP), UIP, NSIP ve diffüz alveoler hasar. En sık görüleni NSIP ve COP'dur⁽¹³⁾; her iki patern sıklıkla aynı hastada görülür. Diğer kollajen doku hastalıklarında olduğu gibi İAH miyozitten önce gelişebilir. COP'un tipik radyografik bulgusu genellikle çift taraflı görülen alveoler opasitelerdir. HRCT'de özellikle alt zonlarda çift taraflı yama tarzında konsolidasyon alanları, sıklıkla triküger veya poligonal şekilde olan genellikle periferde subplevral bölgede görülürler⁽⁹⁷⁾.

Başlangıçta bu konsolidasyon alanları sadece birkaç cm iken zamanla genişleyebilir ve yer değiştirebilir. Onlar büyük nodül veya hava bronkogramları içeren kitleler şeklinde olabilirler⁽⁹⁸⁾. Birlikte buzlu cam opasiteleri sıktır. HRCT'de fokal bir buzlu cam opasiteyi

çevreleyen kresentrik veya halka biçiminde opasiteler olabilir (Şekil 9, 10).

Tedavi

Kortikosteroidler akciğer tutulumunun özellikle de akut başlayan ateş, dispne ve akut inflamatuvar İAH seyrini değiştirmede etkili olduğu düşünülmektedir⁽⁹⁹⁾. PM/DM ilişkili UIP'lı hastalar BO-OP'lu hastalara oranla daha kötü prognoza sahiptirler (5 yıllık sağ kalım %33'tür)⁽¹⁰⁰⁾. DM/PM'de BAL alveoler inflamasyonu değerlendirmede uygun bir yöntemdir. Buna göre BAL'da alveolit tespit edilmesi alt solunum yollarının akut inflamasyonu ve ilerlemiş İAH ile birliktedir⁽¹⁰¹⁾. İAH tedavisinde immünsüpressif ilaçların etkili olduğuna dair çok az bilgi mevcuttur.

Hatron ve arkadaşları⁽¹⁰²⁾ DM/PM ilişkili İAH olan 3 olguda erken dönemde yapılan kortikosteroid (1-2mg/kg/gün) ve siklofosfamid (2mg/kg/gün) tedavisine iyi cevap verdiğini gösterdiler. Nötrofil/eozinofil alveolitli hastalarda yüksek oranda İAH gelişmesi riski taşıdığı gösterilmiştir. Bu hastalar erken tedavi ve dikkatli takip edilmelidir. Kötü prognostik faktörler arasında yaşlılık, kısa hastalık süresi, disfaji ve tedavinin etkili olmaması sayılabilir⁽¹⁰³⁾.

SJÖGREN SENDROMU

Sjögren sendromu (SS) primer ve sekonder olmak üzere iki grupta incelenir. Sekonder SS başta RA, SLE ve SSk olmak üzere KDH hastalıklarıyla birlikte görülür. Primer Sjögren sendromu (SS) genel popülasyonun %0.1'ini ve yaşlı nüfusun %3'ünü etkiler. K/E oranı 9/1 olup 40-50 yaşlarında görülür⁽¹⁰⁴⁾. Hastalarda göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve 1/3 vakada tubulo-interstisyel, nörolojik ve vaskülit-raynoud fenomeni gibi vasküler bozukluklarla karakterize ekstra-glandüler bulgular görülür⁽¹⁰⁵⁾.

Bu hastalık en sık tükürük ve gözyaşı bezlerinde ve solunum yollarında olmak üzere değişik organlarda B lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Alt solunum yollarında kuruluğa bağlı kronik öksürük, efor dispnesi ve reküren bronşit görülür⁽¹⁰⁴⁾.

Klinik olarak belirgin İAH primer Sjögren sendromunun seyrinde nadirdir. 343 hastalık büyük bir seride Strimlan⁽¹⁰⁶⁾ gösterdi ki birçok hastada tek bir tip

pulmoner lezyon görülmemiştir. Sjögren sendromu otoimmün hastalıklarla lenfoproliferatif hastalıklara arsında bir kavşaktır. Bundan dolayı İAH lenfositik pnömonitis (psödolenfoma ve malign lenfoma) ve pulmoner fibrozisi kapsayabilir⁽¹⁰⁷⁾.

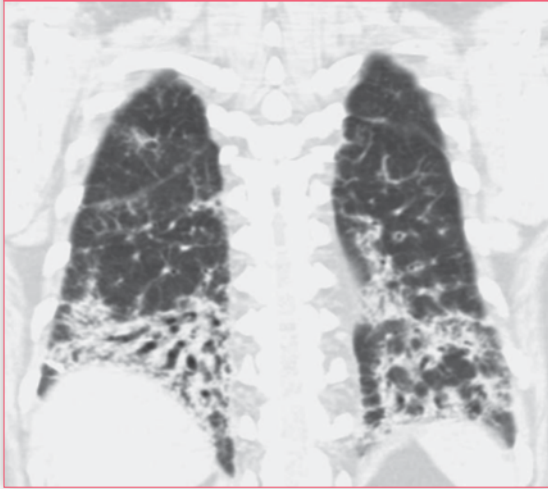
Pulmoner fibrozis oldukça nadirdir. Histopatolojik değişiklikler iyi bilinmemektedir. 12 hastalık bir çalışmada akciğer lezyonları folliküler bronşiolitten lenfoid interstisyel pnömonitise ve fibroze kadar değişiyordu⁽¹⁰⁸⁾. Diğer bir çalışmada 343 hastanın 13'ünde (%3) histopatolojik bulgular tespit edildi. İki olguda pulmoner fibrozis, üç olguda lenfositik interstisyel pnömoni, 3 olguda malign lenfoma, bir olguda psödolenfoma, bir olguda amiloidoz ve dört olguda bronkopnömoni içeren lezyonlar tespit edilmiştir⁽¹⁰⁶⁾. Yakın zamanda yapılan çalışmada birkaç BOOP olgusu ve iki olguda diffüz panbronşiolit rapor edilmiştir⁽¹⁰⁹⁾.

Lenfositik pnömonitis genellikle bilinenden daha yüksek orandadır. Hatro ve arkadaşları⁽¹¹⁰⁾ 29 primer Sjögren sendromu ve 21 sağlıklı kontrol hastasında yaptıkları çalışmada; Sjögren sendromlu hastalarda lenfosit ve nötrofil oranında artış tespit ettiler. Eozinofil oranında hiç bir farklılık bulamadılar.

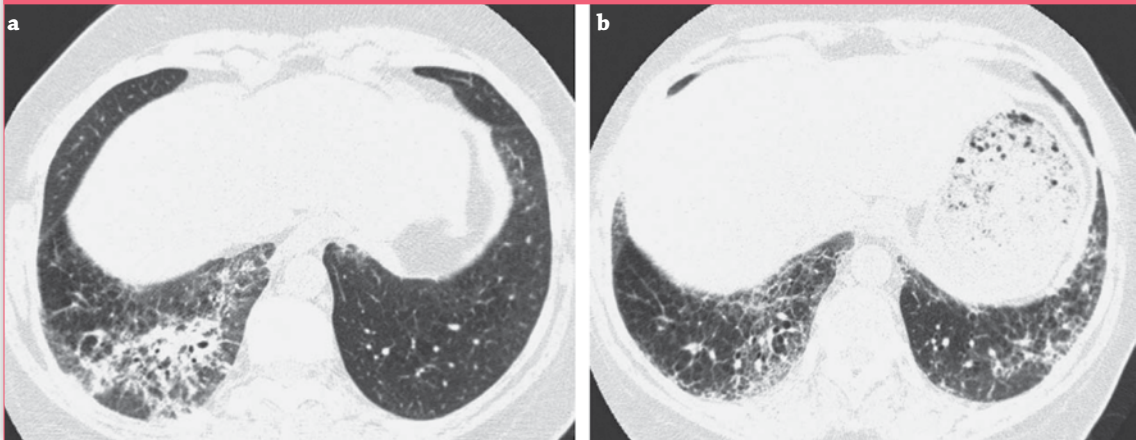
İAH özellikle primer SS'de olmak üzere SS'de sık görülür ve değişik histolojik paternlerde olabilir (LIP, NSIP, UIP, COP, pnömonitis, bronşiolit, veya diffüz interstisyel amiloidoz)⁽¹³⁾. LIP'lı hastaların akciğer grafisinde esas olarak alt loblarda yerleşim gösteren genellikle retikülonodüler bir patern mevcuttur⁽¹¹¹⁾. HRCT'de buzlu cam opasiteleri, nodüller, interlobüler septa kalınlaşması ve kistler bulunur (Şekil 11). Konsolidasyon ve bal peteği kistler daha az sıklıkta görülür⁽⁸⁾. Kistler de foliküler bronşiolitle birlikte bulunabilir ve muhtemelen lenfositik duvar infiltrasyonu sonucu bronşiol tıkanmasına bağlıdır⁽¹¹²⁾.

Lenfositik interstisyel pnömonitis akciğerde benign bir lenfoproliferasyonu, fakat bazı hastalarda pre-

Şekil 9. Belirgin traksiyon bronşektazi ile birlikte bazallerde belirgin konsolide alanlar.



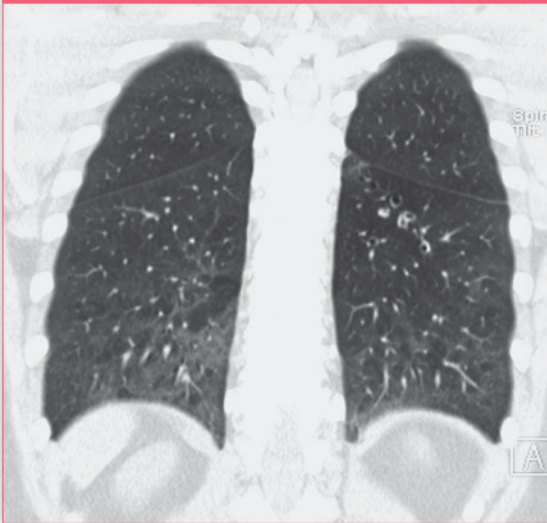
Şekil 10. Polimiyozyitte OP ve NSIP. (a) fokal konsolide ve hafif bronşiektazili sağ alt lobda buzlu cam alanları. (b) Bir yıl sonra traksiyon bronşiektazi ile birlikte her iki bazalde retiküler görünüm.



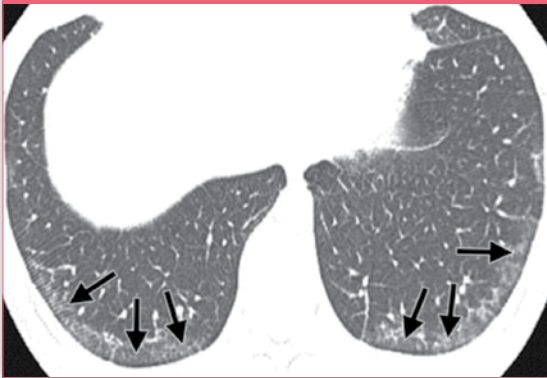
Şekil 11. SS'li hastada lenfositik interstisyel pnömoni.



Şekil 12. Miks bağ doku hastalığında NSIP ve bronşektazi. Bazal buzlu cam alanları.



Şekil 13. Miks bağ doku hastalığı olan 52 yaşında bir hastada NSIP. HRCT'de akciğer alt loblarda retiküler değişiklikler ve periferde buzlu cam opasiteleri görünmektedir.



malign bir durumu yansıttığı düşünülmektedir⁽¹¹³⁾. Histolojik olarak olgun lenfositler, plazma hücreleri ve diğer lenforetiküler elemanların interstisyel biri-

kimiyile karakterizedir. Sıklıkla foliküler lezyonları ile birliktedir. Low-grade lenfoma potansiyel olarak premalign durum olup doğal seyri oldukça değişiktir⁽¹¹⁴⁾.

Sjögren sendromunda immünsüpresif ilaçların etkili olduğuna dair çok az bilgi vardır⁽¹¹⁵⁾. Steroidler ve sitotoksik ilaçlar ekstraplandüler tutulumlu hastalarda kullanılabilir ve hastaların yaklaşık yarısında etkilidir. Klorambusil bazı hastalarda dramatik ve tam cevap sağladığı rapor edilmiştir. Buna karşılık lenfositik pnömonitis veya psödolenfomalı bazı hastalar yoğun kemoterapiye rağmen lenfomaya dönüşebilir⁽¹¹⁶⁾.

MİKS BAĞ DOKU HASTALIĞI

Pulmoner tutulum miks bağ doku hastalıklı (MBDH) hastaların %20-85'inde rapor edilmiştir⁽¹¹⁷⁾. MBDH olan hastaların İAH'nın klinik bulgusu skleroderma-daki bulgulara benzemektedir; genellikle fibrozisin derecesi skleroderma bulguları ön planda olan hastalarda daha şiddetli olduğu görülmüştür⁽¹¹⁸⁾. MBDH'da HRCT'de en sık görülen patern NSIP'dir (Şekil 12). Bal peteği, konsolidasyon ve sentrilobüler nodüller daha az görülmektedir. Buzlu cam görüntüsü en sık görülen parankim tutulumudur (Şekil 13).

MBDH'da İAH'nın patolojik bulguları İPF'ye benzetilmektedir. Burada lenfositler, plazma hücreleri ve tip 3 kollajen ile alveoler septal infiltrasyon görülmektedir⁽¹¹⁹⁾. Hastaların SFT'lerinde ve akciğer grafisinde değişiklik sık olup %67'sinde CO diffüzyon testinde bozulma ve %50'sinde restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu rapor edilmiştir⁽¹²⁰⁾. CO diffüzyon testi MBDH'da pulmoner fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede en sensitif parametredir. Kortikosteroidler ve klorambusil ve siklofosfamid gibi sitotoksik ilaçlar akut inflamatuvar durumlarda etkili olduğu düşünülmektedir. Sullivan ve arkadaşları⁽¹¹⁷⁾ 34 MBDH hastasında prospektif bir çalışma yapmışlar ve hastaların 2/3'ünde yeterli cevap almışlardır. Ancak başka bir çalışmada steroidlere ve immünsüpresif ilaçlara cevap alınamamıştır⁽¹¹⁸⁾. Sürpriz bir şekilde bazı hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla akciğerdeki opasitelerin kaybolduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. *Clin Chest Med* 2008; 29: 149-64.
2. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 471-503.
3. Eisenberg H. The interstitial lung diseases associated with the collagen vascular disorders. *Clin Chest Med* 1982; 3: 565-78.

4. Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, et al. Thoracic Manifestations of Collagen Vascular Diseases. *RadioGraphics* 2012; 32: 33-50.
5. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1152-58.
6. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helters RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373-81.
7. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(12):1338-1347.
8. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
9. Silva CI, Müller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246: 288-97.
10. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *RadioGraphics* 2009; 29: 73-87.
11. Papiris SA, Vlachoyiannopoulos PG, Maniati MA, Karakostas KX, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HH. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary fibrosis in diffuse systemic sclerosis: two fibroses with different prognoses. *Respiration* 1997; 64: 81-5.
12. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1583-90.
13. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44: 585-96.
14. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick MEH. Cryptogenic organising pneumonitis. *Q J Med* 1983; 52: 382-94.
15. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985; 312: 152-8.
16. Yamamoto M, Yasutaka I, Kitaichi M, Harasawa M, Tamura M. Clinical features of BOOP in Japan. *Chest* 1992; 102: 21-25.
17. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 455-61.
18. Muir TE, Tazelaar HD, Colby TV, Myers JL. Organizing diffuse alveolar damage associated with progressive systemic sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 639-42.
19. Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a fortyeight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 75-83.
20. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, et al. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 612-7.
21. Coral-Alvarado P, Pardo AL, Castaño-Rodríguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Systemic sclerosis: a world wide global analysis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 757-65.
22. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: iii40-4.
23. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176: 755-9.
24. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: Sequential evaluation with high-resolution CT, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993; 188: 499-506.
25. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 281-3.
26. Schwaiblmair M, Behr J, Fruhman G. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with systemic sclerosis. *Chest* 1996; 110: 1520-25.
27. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229-36.
28. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1583-90.
29. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir Med* 1989; 83: 403-14.
30. Harrison NK, Myers AR, Corin B, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 706-13.
31. Owens GR, Paradis IL, Gryzan S. Role of inflammation in the lung disease of systemic sclerosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Lab Clin Med* 1986; 107: 253-60.

32. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 120-4.
33. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: iii40-4.
34. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477-84.
35. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: iii25-31.
36. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 346-53.
37. Tyoshina H, Kusaba T, Yamaguchi T. Cause of death in autopsied rheumatoid arthritis patients. *Ryumachi* 1993; 33: 209-14.
38. Cudkovic L, Madof IM, Abelman WH. Rheumatoid lung disease. *Br J Dis Chest* 1961; 55: 35-9.
39. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 346-53.
40. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019-27.
41. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-47.
42. Jurik AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 217-24.
43. Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 174-85.
44. Cervantes-Peres P, Toro-Perez AH, Rodriguez-Jurado P. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1980; 243: 1715-59.
45. Fujii M, Adachi S, Shimizu T, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: assessment with high-resolution computed tomography. *J Thorac Imaging* 1993; 8: 54-62.
46. Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 174-85.
47. Shannon TM, Gale E. Noncardiac manifestations of rheumatoid arthritis in the thorax. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 19-29.
48. Frank SI, Weg JG, Harkleras LE, Fitch RF. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* 1973; 63: 27-34.
49. Turner-Warwick M, Courtenay Evans R. Pulmonary manifestations of rheumatoid disease. *Clin Rheum Dis* 1977; 3: 594-604.
50. Gordon DA, Stein JL, Broder I. The extraarticular features of rheumatoid arthritis: a systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973; 54: 445-52.
51. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 770-7.
52. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airway involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1658-65.
53. Fujii M, Adachi S, Shimizu T, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Assessment with high resolution computed tomography. *J Thorac Imaging* 1993; 8: 54-62.
54. Colby TV, Myers JL. Clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Sem Respir Med* 1992; 13: 119-33.
55. Garcia JGN, Parhami N, Killam D, et al. Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 450-4.
56. Popp W, Rauscher H, Rischka L, et al. Prediction of interstitial lung involvement in rheumatoid arthritis: the value of clinical data, chest roentgenogram, lung function and serologic parameters. *Chest* 1992; 102: 391-4.
57. Banks J, Banks C, Cheong B, et al. An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1992; 85: 795-806.
58. Schwarz MI, King TE. *Interstitial Lung Disease (2ed)*. Philadelphia, PA, Mosby Yearbook, 1993.
59. Roschmann RA. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 174-85.
60. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest* 1988; 93: 114-8.
61. Doctor L, Snider GL. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 413-22.
62. Scott DGI, Bacon PA. Response to methotrexate in fibrosing alveolitis associated with connective tissue disease. *Thorax* 1980; 35: 725-32.
63. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, et al. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med* 1977; 46: 427-44.
64. St Clair EW, Rice JR, Snyderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 2035-8.

65. Hargraves MR, Mowat AG, Benson MK: Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of five cases and review of published reports. *Thorax* 1992; 47: 628-33.
66. Leduc D, DeVuyst P, Lhereux Ph, et al: Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Discrepancies between lung biopsy and bronchoalveolar lavage findings. *Chest* 1993;104:1620-23.
67. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 143-7.
68. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 242-54.
69. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 291-6.
70. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257-68.
71. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus Medicine (Baltimore) 1993; 72: 113-24.
72. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 424-9.
73. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 397-409.
74. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1978; 57: 545-60.
75. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50: 85-95.
76. Matthay RA, Schwartz MI, Petty LT, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine* 1975; 54: 397-409.
77. Holgate ST, Glass DN, Haslam P, et al. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus: A clinical and immunological study. *Clin Exp Immunol* 1976; 24: 385-95.
78. Miller LR, Greenberg D, McLarry JW. Lupus lung. *Chest* 1985; 88: 265-9.
79. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 469-80.
80. 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.
81. Torres C, Belmonte R, Carmona L, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 205-15.
82. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 459-67.
83. Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, et al. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2037-40.
84. Salmeron G, Greenberg SD, Lidsky MD. Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1005-10.
85. Mino M, Noma S, Taguchi Y, et al. Pulmonary involvement in polymyositis and dermatomyositis: sequential evaluation with CT. *AJR* 1997; 169: 83-7.
86. Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, Yamagata H, Inada S, Homma M. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the JO-1, in connective tissue disease. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 604-11.
87. Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 701-6.
88. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 614-22.
89. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, et al. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 297-301.
90. Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* 2005; 38: 383-92.
91. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 639-46.
92. Kang EH, Lee EB, Shin KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1282-6.
93. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, et al. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* 2006; 39: 249-53.
94. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182-5.

95. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003; 22: 245-50.
96. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, et al. Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 151-2.
97. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Chronological evaluation of the onset of histologically confirmed interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Intern Med* 2002; 41: 1135-41.
98. Polverosi R, Maffesanti M, Dalpiaz G. Organizing pneumonia: typical and atypical HRCT patterns. *Radiol Med (Torino)* 2006; 111: 202-12.
99. Schwarz MI. The lung in polymyositis. *Clin Chest Med* 1998; 19: 701-12.
100. Schwarz MI, Matthay RA, Sahn SA, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: Analysis six cases and review of the literature. *Medicine* 1976; 55: 89-104.
101. Wallaert B, Hatron PY, Devulder B, Voisin C. Atteinte pulmonaire des dermatomyosites. *Inte'ret du lavage bronchoalveolaire. (Letter). Presse Me'd* 1986; 15: 1247.
102. Rowen AJ, Reichel J. Dermatomyositis with lung involvement, successfully treated with azathioprine. *Respiration* 1983; 44: 143-6.
103. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, et al. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 249-55.
104. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 687-99.
105. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
106. Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, Harrison EG. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-61.
107. Segal I, Fink G, Machtay I, et al. Pulmonary function abnormalities in Sjögren syndrome and the sicca complex. *Thorax* 1981; 36: 286-9.
108. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairala RA, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: clinical pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 15: 794-9.
109. Wright JL, Cagle P, Churg A, et al. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 240-62.
110. Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, et al. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1226-31.
111. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radio Graphics* 2002; 22: 151-165.
112. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging* 2009; 24: 299-309.
113. Kradin RL, Mark EJ. Benign lymphoid disorders of the lungs with a theory regarding their development. *Arch Pathol* 1983; 14: 857-67.
114. Koss MN, Hochholzer L, Langloss JM, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. *Pathology* 1987; 19: 178-85.
115. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjögren syndrome. *Chest* 1995; 108: 316-9.
116. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001; 32: 69-80.
117. Sullivan WD, Hurst DM, Harmon CE. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine* 1984; 63: 92-107.
118. Prakash UBS. Pulmonary manifestations in mixed connective tissue disease. *Semin Resp Med* 1988; 9: 318-24.
119. Wiener-Kronish JP, Sollinger AM, Warnock ML, et al. Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 499-503.
120. Sharp GC, Singen BH. Mixed connective tissue disease. In: McCarty DJ, ed. *Arthritis and allied conditions: A textbook of Rheumatology*. 10th Edn. Philadelphia, Lea & Febiger; p. 962-70.