

# Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ile idiyopatik pulmoner fibroz arasındaki temel farklar

The main differences between connective tissue diseases-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis

Ahmet Karataş, Burak Öz, Rabia Pişkin Sağır, Mustafa Gür, Süleyman Serdar Koca

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

## Öz

Bağ dokusu hastalıkları (BDH) sıklıkla solunum sistemi tutulumlarına neden olabilmektedir. Rutin pratikte hasta ve hekimini en çok zorlayan, en sık mortalite ve morbidite nedeni olan solunum sistemi tutulum örneği interstisyel akciğer hastalığıdır (İAH). İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF) sık karşılaşılan İAH nedenlerinden biridir. BDH-İAH ile İPF arasındaki patojenik, klinik ve radyolojik bulgular bakımından önemli oranlarda benzerlikler iki hastalığın ayırımı güçleştirmektedir. Ancak, BDH-İAH ile İPF'nin tedavisi çok farklıdır. Bu nedenle, her ikisinin ayırımı yapmak oldukça önemlidir. İAH, histopatolojik ve radyolojik olarak, usual interstisyel pnömoni (UIP), non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve organize pnömoni olarak gruplandırılır. NSİP paterninde BDH-İAH olan hastalarda immüno-supresif tedaviye yanıt UIP paterni olan hastalardan daha iyidir. UIP paterni olan hastalarda antifibrotik tedavinin etkinliği daha belirgindir. İPF UIP paterninde iken, BDH-İAH sıklıkla NSİP paternindedir. Ancak, romatoid artrit UIP, Sjögren sendromu ise LİP paterninde olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bağ dokusu hastalıkları, interstisyel akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibroz

## Abstract

Connective tissue diseases (CTD) can often cause respiratory system involvement. Interstitial lung disease (ILD) is an example of respiratory system involvement, which is the most frequent cause of mortality and morbidity, which challenges patients and their physicians in routine practice. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is another common cause of ILD. Similarities between CTD-ILD and IPF in terms of pathogenic, clinical and radiological findings complicate the distinction of the two diseases. However, the treatment of CTD-ILD and IPF is very different. Therefore, it is very important to distinguish both. ILD is grouped histopathologically and radiologically as usual interstitial pneumonia (UIP), non-specific interstitial pneumonia (NSIP), lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) and organized pneumonia. Patients with CTD-ILD in the NSIP pattern have a better response to immunosuppressive therapy than patients with the UIP pattern. The effectiveness of antifibrotic therapy is more prominent in patients with the UIP pattern. While IPF is in the UIP pattern, CTD-ILD is often in the NSIP pattern. However, rheumatoid arthritis may be in the UIP pattern and Sjögren's syndrome in the LIP pattern.

**Keywords:** Connective tissue diseases, interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis

## Giriş

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), kanser ve enfeksiyon gibi nedenlerle oluşanlar hariç, hücresel proliferasyon, interstisyel enflamasyon ve fibroz veya bu üç bulgunun kombinasyonundan oluşan akciğer parankim hastalığıdır.<sup>[1]</sup> İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF), bağ dokusu hastalıklarına (BDH) bağlı İAH, kronik hipersensitise pnömonisi,

sarkoidoz ve pnömokonyozlar İAH örnekleridir (Şekil 1).<sup>[1,2]</sup>

Romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu (SjS), sistemik skleroz (SSk), sistemik lupus eritematoz (SLE) ve idiyopatik enflamatuvar miyopatiler [dermatomiyozit (DM), polimiyozit (PM) ve anti-sentetaz antikor sendromu (AAS)] BDH olarak kabul edilen enflamatuvar romatizmal hastalıklardır. BDH

## İletişim / Correspondence:

Yard. Doç. Dr. Ahmet Karataş, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel.: +90 505 588 16 07 E-posta: drakaratas@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6725-4182

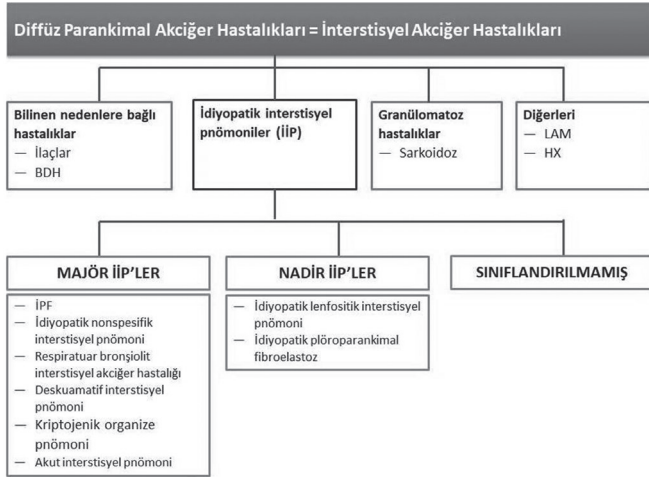
Geliş Tarihi / Received: 02.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 15.02.2021

**Atıf / Cite this article as:** Karataş A, Öz B, Pişkin Sağır R, Gür M, Koca SS. The main differences between connective tissue diseases-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. Ulus Romatol Derg 2021;13(1):22-28

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.





**Şekil 1.** İnterstitial akciğer hastalıklarında sınıflama<sup>[2]</sup>  
BDH: Bağ dokusu hastalıkları, HX: Langerhans hücreli histiyositoz, İİP: İdiyopatik pulmoner fibroz, LAM: Lenfanjiyoleiomyomatoz

birçok sistemi etkilediği gibi solunum sisteminde de oldukça farklı tutulumlarla karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 1).<sup>[3,4]</sup> İAH bu tutulumlardan biridir ve tüm BDH'de karşımıza çıkabilir (Tablo 2). BDH-İAH olan hastalarda idiyopatik İAH'den farklı olarak plevral efüzyon ve plevral kalınlaşma görülebilir; RA ve Sjs'de hava yolu hastalığı ve pulmoner nodüller tespit edilebilir.

### A. Bağ Dokusu Hastalıklarına İkincil İAH:

Tüm BDH'lerde İAH görülebilir. İAH etiyolojisi araştırılanların yaklaşık %15'inde etiyolojik neden BDH iken, radyolojik paterni non-spesifik interstitial pnömoni (NSİP) ise nedenin BDH olma ihtimali %30'un üzerine çıkmaktadır.

**Tablo 1.** BDH'de akciğer tutulumları ve HRCT bulgularına göre tutulum paternleri<sup>[3]</sup>

BDH	UİP	NSİP	OP	LİP	Kanama	Hava yolu*	Nodül	Plörüt
RA	+++	++	++	+	-	+++	+++	+++
SSk	+	+++	+	-	-	-	-	-
PM/DM	+	+++	+++	-	-	-	-	-
Sjs	+	++	-	++	-	+	+	-
SLE	+	++	+	++	+++	-	-	+++
MBDH	+	++	+	-	-	-	-	+

BDH: Bağ dokusu hastalıkları, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, LİP: Lenfositik interstitial pnömoni, MBDH: Miks bağ dokusu hastalığı, NSİP: Non-spesifik interstitial pnömoni, OP: Organize pnömoni, PM/DM: Polimiyozit/dermatomyozit, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematoz, Sjs: Sjögren sendrom, SSk: Sistemik skleroz, UİP: Usual interstitial pnömoni, \*Hava yolu hastalığı: Bronşiyektazi, bronşiyal duvar kalınlaşması ve konstriktif bronşiyolit

**Tablo 2.** BDH'de İAH tutulumları ve HRCT bulgularına göre tutulum paternleri<sup>[4]</sup>

BDH	İAH sıklığı	İAH paterni
Sistemik skleroz	%30-40 klinik, %80 subklinik	NSİP, UİP
Romatoid artrit	%10 klinik, %30 subklinik	UİP, NSİP, OP
Sjögren sendromu	%20 klinik, %40 subklinik	NSİP, UİP, LİP
Sistemik lupus eritematoz	%8-12	DAH, NSİP
İdiyopatik enflamatuvar miyopatiler	%40	NSİP+OP, NSİP, OP, UİP

BDH: Bağ dokusu hastalıkları, DAH: Diffüz alveolar hemoraji, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstitial akciğer hastalığı, LİP: Lenfositik interstitial pnömoni, NSİP: Non-spesifik interstitial pnömoni, OP: Organize pnömoni, UİP: Usual interstitial pnömoni

## 1. Sistemik Sklerozda İAH;

BDH içerisinde pulmoner tutulumla en sık yol açan ve pulmoner sorunların en sık mortalite nedeni olduğu hastalık SSk'dir. SSk'de en sık karşılaşılan tutulum örneği İAH'dir. Yapılan tarama yöntemine göre değişmekle birlikte, semptomatik hastaların yaklaşık %40'ında, asemptomatik hastalar eklendiğinde ise neredeyse hastaların %80'inde İAH kanıtlarına ulaşılabilir.<sup>[5-7]</sup> SSk-İAH radyolojik olarak sıklıkla NSİP paterni sergiler.

SSk hastalarının %18'inde pulmoner hipertansiyon (PH) gelişmektedir. SSk hastalarında PH'nin en sık nedeni tartışmalıdır. Bazı kaynaklarda grup I PH, bazılarında da İAH'ye ikincil grup III PH en sık neden olarak bildirilmiştir. Sonra, grup I PH [pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)] ve sol kalp yetmezliğine bağlı grup II PH görülür. SSk hastalarının yaklaşık %10'unda PAH oluşmaktadır.<sup>[5-7]</sup>

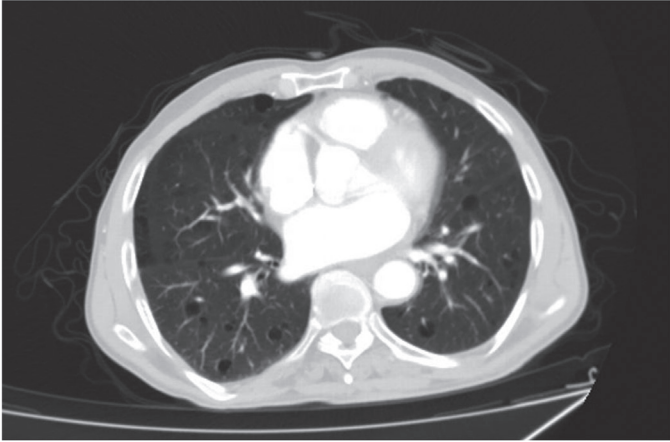
## 2. Romatoid Artritte İAH;

RA solunum sisteminde her bölgeyi etkileyebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde plevral tutulumlar (plörüt, plevral efüzyon ve plevral kalınlaşma) görülür. Çoğu asemptomatiktir ve otopsi serilerinde plevral tutulum neredeyse hastaların yarısında gözlenmiştir.<sup>[8]</sup> RA hastalarının %5-25'inde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) pulmoner nodül karşımıza çıkabilir. Hava yolu hastalıkları, PAH, pulmoner emboli ve akciğer kanseri daha az sıklıkla karşılaşılan diğer pulmoner tutulum örnekleridir.<sup>[8]</sup> RA hastalarının %10'unda klinik bulgulara neden olacak düzeyde İAH saptanır. Toplamda, subklinik hastalar da dahil edilirse, RA'da İAH sıklığı %40'a ulaşabilmektedir.

Sigara kullanımı, erkek cinsiyet, ileri yaş ve seropozitiflik RA'da İAH riskini artırmaktadır. RA'da görülen İAH %60 olasılıkla usual interstisyel pnömoni (UİP) paternindedir. Böylece tedavi yanıtı ve prognozu İPF'ye benzerdir.<sup>[8]</sup>

### 3. Sjögren Sendromunda İAH;

SjS tanılı hastaların %9-20'sinde pulmoner tutulum eşlik etmektedir.<sup>[9]</sup> Plevral tutulumlar, hava yolu hastalıkları ve PAH olası pulmoner tutulumlardır. SjS hastalarının %3-11'inde İAH gözlenmektedir. Radyolojik patern en sık NSİP ile uyumludur (SjS-İAH'lilerin yaklaşık %45'i). UİP ve lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) paternine özgü bulgular da görülebilir (her ikisi de SjS-İAH'lilerin yaklaşık %15'i). BDH-İAH'lilerin içinde LİP paterni yapacak hastalığın SjS olduğu akılda tutulmalıdır.<sup>[9]</sup> İAH etiyojisi araştırılan hastalarda LİP paterni ile karşılaşıldı ise nedenin SjS olma olasılığı %25'tir, tersine SjS hastaların yaklaşık %1'inde LİP paternine özgü bulgular oluşur.<sup>[10]</sup> LİP paterni HRCT bulguları interlobular septa ve bronkovasküler demet boyunca kalınlaşma, sentrilobüler nodüller, buzlu cam görünümü ve kistler ile karakterizedir (Şekil 2). Kistler ince duvarlı ve değişen boyutlardadır.



**Şekil 2.** Sjögren sendromu tanılı hastanın toraks BT incelemesinde lenfositik interstisyel pnömoni paterni  
BT: Bilgisayarlı tomografi

### 4. Sistemik Lupus Eritematozda İAH;

SLE alt solunum yolunda, en sık %60 ile plevrayı etkilemektedir. Bu oran otopsi serilerinde %90'ın üzerine çıkmaktadır. PAH %7-13 hastada, Shrinking Lung sendromu <%1 hastada oluşabilir. SLE hastalarının %1-4'ünde akut lupus pnömonisi, %2'sinde diffüz alveolar hemoraji ve %1-15'inde İAH oluşmaktadır. SLE-İAH en sık NSİP paternindedir, nadiren UİP, LİP, OP, foliküler bronşiyolit ve foliküler nodüler hiperplazi görülebilir.<sup>[10]</sup>

### 5. İdiyopatik Enflamatuvar Miyopatilerde İAH;

Hastaların %30'undan azında İAH görülür. Ancak, AAS'de %75'in üzerinde, anti-MDA5 antikoru pozitiflerde ise %90'a varan oranlarda İAH görülür. Anti-sentetaz antikoru ve anti-MDA5 antikoru negatiflerde İAH daha nadir görülür ve daha hafif seyirlidir. İdiyopatik enflamatuvar miyopatilere ikincil İAH NSİP, UİP ve OP paterni sergileyebilir.<sup>[11]</sup>

### 6. Miks Bağ Dokusu Hastalığında İAH;

Miks bağ dokusu hastalığı (MBDH) SLE, SSK ve PM'nin klinik özelliklerini taşır. Raynaud fenomeni ve yüksek titrede anti-U1RNP (U1 ribonükleoprotein) antikor pozitifliği ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %85'inde pulmoner tutulum görülür. Bunların bir kısmı asemptomatiktir. MBDH hastalarında %50-70 oranında klinik yakınma ve bulguya neden olabilen pulmoner tutulum gözlenebilmektedir. Plevral efüzyon, İAH ve PAH MBDH'de karşımıza çıkabilecek olası tutulumlardır. MBDH'de görülen İAH sıklıkla fibrotik NSİP paternindedir. Artriti olan ve romatoid faktör (RF) pozitif olanlarda İAH daha az iken; disfajisi olanlarda, Raynaud fenomeni tanımlayanlarda, anti-Ro52 ve anti-Sm pozitif MBDH'lilerde İAH olasılığı daha yüksek bulunmuştur.<sup>[7]</sup>

### B. İdiyopatik Pulmoner Fibroz:

İPF sıklığının son yıllarda arttığı kabul edilmektedir. İnsidansı 3-9/100.000 ve prevalansı 10-60/100.000 olarak hesaplanmıştır. Hastalar 50 yaş üzerindedir ve yaş ilerledikçe insidans ve prevalans rakamları daha da artmaktadır.<sup>[12]</sup> Hastaların BDH-İAH'de olduğu gibi efor dispnesi, öksürük ve ralleri olacaktır. BDH-İAH'de pek beklemediğimiz çomak parmak bulgusu İPF'de daha sık görülür (Tablo 3). Solunum fonksiyon testinde (SFT) zorlu vital kapasite (FVC), total akciğer kapasitesi (TLC) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLco) düşük bulunacaktır. Ancak hastalığın erken evresinde ve amfizemi olanlarda SFT'de bu değişimler görülmeyebilir.

İPF tanısı için kronik hipersensitivite pnömonisi etiyojisinde yeri olan küf, küf ve nem ile temas olmadığı bilinmelidir. Ek olarak, BDH dışlanmalı, BDH kliniği olmasa dahi oto-antikörlerin negatif olduğu gösterilmelidir.<sup>[13]</sup> Herhangi bir antikorun pozitifliği İPF tanısını dışlatamaz. Daha önceki yıllarda İPF hastalarında bazı oto-antikörlerin sıklıkla pozitif olduğu ifade edilmekteydi. 2015 yılında yapılan bir düzenleme ile İPF ve BDH-İAH arasında kalan hastalar interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) olarak adlandırıldı.<sup>[14]</sup>

**Tablo 3.** İPF ve BDH-İAH arasındaki epidemiyolojik ve klinik bulgular açısından farklar

	İPF	BDH-İAH
<b>Görüldüğü yaş grubu</b>	50 yaş üzerinde görülür, yaş ilerledikçe riski artar	Daha genç yaşlar (orta yaş grubu)
<b>Cinsiyet eğilimi</b>	Erkeklerde siktir	Kadınlarda siktir
<b>Comak parmak bulgusu</b>	Sık görülür (>%50 hastada)	Beklenmez (Nadir)
<b>Klinik seyri</b>	Yavaş ve progresif	Hızlı seyir sergiler
<b>Çevresel faktörler</b>	Sigara	Aspirasyon Çevresel toksinler Enfeksiyonlar
<b>Genetik</b>	TERT SP-A ve SP-C TOLLIP, TLR3 MUC5B SPPLC2	HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*06:02 BANK1 IRF-5 ve IRF-8 TERT MUC5B RA-İAH
<b>İlk hasar</b>	Epitelyal > endotelial	Endotelial > epitelyal
<b>İmmün disregülasyon</b>	Kısıtlı etkiler	Patogeneze katkısı daha fazladır
<b>İmmünespresifler</b>	Etkisizdir	Etkilidir

*BANK: B cell scaffold protein with ankyrin repeats, BDH: Baş dokusu hastalıkları, HLA: İnsal lökosit antijeni, IRF: Interferon regulatory factor, İAH: İnterstitial akciğer hastalığı, İPF: İdiopatik pulmoner fibroz, MUC: Müsin, RA: Romatoid artrit, SP: Sürfaktan proteini, SPPLC: Signal peptide peptidase, TERT: Telomeraz revers transkriptaz, TLR: Toll-like receptor, TOLLIP: Toll-interacting protein*

İPF için tanısal sürecin devamında HRCT ve/veya akciğer biyopsisinde UIP paterni gösterilmelidir. HRCT’de gösterilen kesin UIP paterni ve olası UIP paterni olan hastada iyi ayırıcı tanı yapılırsa akciğer biyopsisi yapmaya gerek kalmayabilir.<sup>[12]</sup>

### C. İPF ile BDH-İAH Arasındaki Farklar:

#### 1. Epidemiyolojik Bulgular:

İPF erkeklerde sık ve 50 yaş üzerinde görülür. BDH-İAH ise kadınlarda siktir ve orta yaş grubunda görülür. Yaş ilerledikçe İPF sıklığı artarken, bu durum BDH-İAH için geçerli değildir. Sigara kullanmak (maruziyet) İPF riskini ve BDH’de pulmoner tutulum riskini artırmaktadır. Ancak tütün ürünleri ile İPF arasındaki ilişki daha belirgindir ve İPF’nin majör risk faktörü olarak kabul edilir (Tablo 3).<sup>[15]</sup>

#### 2. Patogenez:

Hem İPF, hem de BDH-İAH’de akciğer parankim hasarı için patojenik süreç tekrarlayan hasar ile başlar. SSK-İAH başta olmak BDH-İAH’de endotel hasarı ön plandadır, sonrasında epitel hasarı eşlik ediyorken, İPF’de olay epitel hasarı ile başlamaktadır. BDH-İAH’de epitel hasar belirteci olan müsin 1 [MUC1; KL-6 (Krebs von den Lungen-6) olarak da bilinir] düzeyi artmakta ve pulmoner fibrozun şiddeti ile

ilişkilidir. Epitelyal hasardan genetik yatkınlık ve çevresel faktörler [sigara, aspirasyon (gastro-özafagiyal reflüde mikroaspirasyon) ve enfeksiyonlar] sorumlu tutulmaktadır. İPF’de tetikleyici ajan olarak sigaranın etkisi daha belirgin iken, SSK-İAH’de gastro-özafagiyal reflü şiddeti pulmoner fibroz derecesi (KL-6 düzeyi) ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[15]</sup>

Genetik yatkınlık açısından birçok aday gen analiz edilmiştir.<sup>[16,17]</sup> İPF hastalarının %5-15’inin ailesel olduğu gözlenmiştir. Ailesel İPF’de surfaktan protein A (SP-A), SP-C ve telomeraz revers transkriptaz (*TERT*) geni mutasyonları sorumlu bulunmuştur. *TERT* gen defektlerinin ailesel ve sporadik İPF’ye ek olarak IPAF ve BDH-İAH ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu gene ek olarak, *MUC5B* gen polimorfizmleri de İAH ile ilişkili bulunmuştur. İPF hastaları ve RA-İAH’de *MUC5B* polimorfizmleri pulmoner fibroz ile ilişkili bulunmuş, ancak bu gen bölgesi ile SSK-İAH arasında ilişki bulunamamıştır. *MUC5B* UIP paterni ile ilişkilidir. Toll-interacting protein (*TOLLIP*) *TLR* genlerini etkileyen bir adaptör proteindir. *TOLLIP* gen polimorfizmleri İPF’ye yatkınlık ve prognoz ile ilişkili bulunmuştur. RA-İAH’deki *MUC5B* geninin rolü yanında, HLA allelleri (DRB1\*15:01 ve DQB1\*06:02) BDH’de İAH ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[16,17]</sup>

Patogenezde, epitel ve/veya endotel hasarını takiben oluşan immün disregülasyon BDH-İAH’de daha belirgindir. Ancak, İPF’de enflamatuvar hücrelerin rolü kısıtlıdır ve BDH-İAH’de etkinlik sergileyen enflamatuvar süreci hedef alan tedaviler İPF’de etkinlik sergileyememektedir. Patogenezin en son evresinde fibroblast aktivasyonu ve artmış ekstraselüler matriks üretimi hem İPF, hem de BDH-İAH’de oluşmaktadır. Epitel, endotel, perisit, adiposit gibi hücrelerin fibroblastik hücrelere dönüşümü ve fibroblastik hücrelerin miyofibroblastlara dönüşümü her iki hastalık grubunda da benzerdir. Aktive fibroblastlardan üretilen kollajenler ve tenaskin İPF ve BDH-İAH’deki fibroblastların patojenik fenotipine katkı sağlamaktadır. Hem İPF, hem de BDH-İAH aktive olan fibroblastlardan AT-II, CTGF, PAI-1 ve NOX-4 gibi profibrotik genlerin üretimi artar. Ancak, IL-17, antijen sunumu ile ilgili genler ve kemokinlerle ilgili genlerin üretimi sadece BDH-İAH fibroblastlarında artmaktadır.<sup>[18]</sup>

#### 3. Klinik Bulgular:

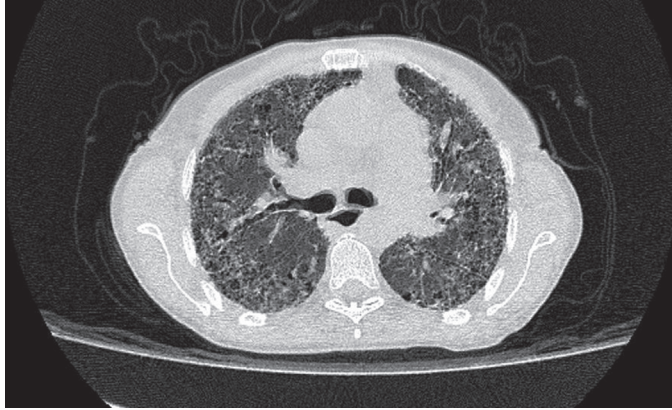
İPF ve BDH-İAH’nin klinik bulguları benzerdir. Efor dispnesi, kuru öksürük ve fizik bakıda bazallerde raller duyulur. İPF hastalarında comak parmak %50’den fazla hastada görülürken, BDH-İAH’de comak parmak bulgusuna nadiren rastlanır. İPF’den farklı olarak, BDH-İAH’de BDH’ye özgü klinik yakınma ve bulgular görülür (Tablo 3).<sup>[15]</sup> SFT her iki durumda da restriktif patern sergiler. FVC, TLC ve DLco her iki durumda da azalır.



#### 4. Radyolojik Bulgular:

HRCT’de kesin UİP paterni veya olası UİP paterni İPF’yi destekler. Kesin UİP paterni; periferal veya alt loblara yerleşik, bal peteği görünümü, retikülasyon ve traksiyon bronşektazisi bulgularından oluşur (Şekil 3). Olası UİP paterni; bal peteği görünümü yoktur, ancak alt loblarda veya periferlerde traksiyon bronşektazisi ve retikülasyon bulguları gözlenir. Hem İPF hem de BDH-İAH’de bulgular periferal ve alt loblara yerleşiktir (Tablo 4). Diğer bölgelere yerleşimli İAH’de bu iki hastalığın olasılığı azalır.<sup>[12,15]</sup>

BDH-İAH’de, UİP paterni yerine sıklıkla NSİP paterni oluşmaktadır (Şekil 4). Böylece, HRCT’de buzlu



**Şekil 3.** Romatoid artrit tanılı hastanın HRCT incelemesinde usual interstiyel pnömoni paterni  
HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

**Tablo 4.** İPF ve BDH-İAH arasındaki radyolojik ve histopatolojik bulgular açısından farklar

	İPF	BDH-İAH
HRCT’de buzlu cam görünümü	Görülmez	Subpleval yerleşimli buzlu cam görünümü siktir
HRCT’de UIP paterni	Bazal ve periferal yerleşimli bal peteği görünümü, retiküler belirginleşme ve traksiyon bronşiyektazisi eşlik edebilir	Bazal ve periferal yerleşimli bal peteği görünümü, retiküler belirginleşme ve traksiyon bronşiyektazisi hastalığın geç evresinde ve daha sıklıkla görülür
HRCT’de plevral tutulum	Görülmez	Görülebilir
HRCT’de pulmoner nodül	Görülmez	Görülebilir
HRCT’de Özafagiyal dilatasyon	Görülmez	SSk’de görülebilir
Akciğer biyopsisi	Gerekmebilir	Gerekmez
Biyopsi bulguları	UIP bulguları	NSİP (selüler veya fibrotik) bulguları tespit edilir. UIP bulguları nadirdir
Biyopside vasküler bulgular	İPF-PH hastalarında dahi bu bulgular oldukça nadirdir	SSk-PH hastasında konsantrik intimal proliferasyon ve luminal okluzyon olabilir

BDH: Bağ dokusu hastalıkları, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, İPF: İdiyopatik pulmoner fibroz, NSİP: Non-spesifik interstiyel pnömoni, PH: Pulmoner hipertansiyon, SSK: Sistemik skleroz, UİP: Usual interstiyel pnömoni



**Şekil 4.** Dermatomiyozit tanılı hastanın toraks BT incelemesinde non-spesifik interstiyel pnömoni paterni  
BT: Bilgisayarlı tomografi

cam görünümü daha sık olacaktır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde UİP paterninde görülen bulgular ile karşılaşmak olasıdır. Buzlu cam görünümü, plevral tutulum, nodül varlığı ve özofagus dilatasyonu BDH-İAH’de daha olasıdır. Üst ve orta akciğer yerleşimi olanlarda, peribronşiyal ve subpleval dağılım gösterenlerde, buzlu cam ve mozaik atenüasyon bulguları ön planda olanlarda, plevral tutulum, nodül ve kist varlığında İPF’den uzaklaşılır.<sup>[12]</sup>

#### 5. Histopatolojik Bulgular:

HRCT’de kesin UİP paterni veya olası UİP paterni tespit edilen hastalarda iyi bir dışlama yapıldığında İPF tanısı için biyopsiye gerek kalmayabilir. BDH-İAH tanısı için akciğer biyopsisi yapmaya gerek yoktur (Tablo 4).<sup>[12,15]</sup> İPF’de histopatolojik olarak UİP bulguları elde edilir. BDH-İAH’de ise UİP bulguları oldukça nadir (SSk-İAH’de <%30 hastada görülür) iken, sıklıkla NSİP (fibrotik veya selüler NSİP) bulguları görülür. Fibrotik NSİP’te fibroza ek olarak hafif enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür iken, selüler NSİP’te fibroz olmadan enflamatuvar hücre infiltrasyonu ön plandadır.<sup>[19]</sup> Ek olarak, konsantrik intimal proliferasyon ve luminal okluzyon gibi vasküler bulgular İPF’de beklenmez, ancak SSK-PAH hastalarında görülebilir (Tablo 4).

#### 6. Akut Alevlenme:

Pulmoner fibroz hastalarında akut alevlenme önemli mortalite nedenlerindedir. İPF ve BHD-İAH hastalarında solunum problemlerinde akut alevlenmede de farklar gözlenmektedir.<sup>[20]</sup> İAH olan bireylerde akut alevlenme için oluşturulan tanı kriter seti 2016 yılında revize edilmiştir (Tablo 5).<sup>[21]</sup>

Akut alevlenme İPF hastalarında mortalitenin %30-40’ından sorumludur.<sup>[22]</sup> BDH-İAH hastalarında akut alevlenme nispeten daha az görülür, ancak BDH’nin

prognozunu önemli oranda etkiler.<sup>[20,22-24]</sup> BDH-İAH alevlenme riski 1 yıl için %1-3 iken, İPF'de 1 yıllık akut alevlenme riski %5-14'dür.<sup>[22,23]</sup> BDH grubunda solunum problemlerine ilaç toksisitesi ve enfeksiyon daha sık neden olduğu için, biz klinisyenler BDH-İAH akut alevlenme tanısında gecikiriz.<sup>[22]</sup> Akut alevlenme tanısı için olası nedenlerin dışlanması gereklidir.<sup>[21]</sup> BDH-İAH akut alevlenme tanısı için, İPF akut alevlenmesi tanısı için gerekenden, daha uzun süre kullanılmaktadır.<sup>[22]</sup> Ek olarak, İPF akut alevlenmesinden farklı olarak, lökosit sayısı ve akut faz reaktanlarının düzeyi BDH-İAH akut alevlenmesinde daha yüksektir.<sup>[17]</sup> İPF'de akut alevlenme hastalığın geç evresinde oluşur. Akut alevlenmesi olan İPF hastalarında FVC daha düşük ve HRCT'de bal peteği görünümü daha yaygındır. BDH-İAH grubunda ise akut alevlenme hastalığın erken evrelerinde oluşmaktadır.<sup>[22]</sup> Son olarak, BDH-İAH'de akut alevlenme İPF akut alevlenmesinden daha mortaldir (Tablo 6). Artan mortalite rakamlarının bir nedeni akut alevlenme tanısı konuluncaya kadar olan gecikme olabilir.<sup>[22]</sup>

## Sonuç

BDH-İAH ile İPF arasında patojenik, klinik ve radyolojik bulgular bakımından önemli oranlarda benzerlikler olduğu gibi, ikisi arasındaki bir kısım farklar ayırıcı tanıda işimizi kolaylaştıracaktır.

- İPF erkeklerde ve ileri yaşta sık görülürken, BDH ve BDH-İAH orta yaşta ve kadınlarda sık görülmektedir.
- Sigara ile İPF arasındaki ilişki daha belirgindir.
- *TERT* ve *TOLLIP* gen defektleri İPF ile ilişkilidir. *MUC5B* gen defekti İPF'ye ek olarak RA-İAH ile ilişkilidir.
- Klinik yakınma ve bulguları benzerdir, ancak çomak parmak bulgusu BDH-İAH'yi değil İPF'yi işaret edecektir.

**Tablo 5.** İnterstiyel akciğer hastalığında akut alevlenme kriterleri

1	Daha önceden İAH tanısı almıştır
2	Son 30 gün içerisinde solunum yakınmaları kötüleşmiş veya dispne gelişmiştir
3	HRCT'de; yeni buzlu cam görünümleri ve/veya daha önceki bal peteği veya retiküler patern bulgusu üzerine konsolidasyon eklenmiştir
4	Sol kalp yetmezliği, pulmoner emboli gibi olası nedenler dışlanmıştır

HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı

**Tablo 6.** Akut alevlenme açısından İPF ve BDH-İAH arasındaki farklar

	İPF	BDH-İAH
Akut alevlenme sıklığı (bir yıl için risk)	%5-14	Daha az (%1-4)
Akut alevlenmenin zamanı	Geç evrelerde	Erken evrelerde
Lökosit sayısı	Normal	Yüksek
Akut faz reaktanları	Normal	Yüksek
Akut alevlenme tanısı için gereken süre	Daha kısa	Daha uzun
Akut alevlenmede mortalite	Yüksek	Çok yüksek

BDH: Bağ dokusu hastalıkları, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, İPF: İdiyopatik pulmoner fibroz

- Radyolojik paternler; Ssk-İAH sıklıkla NSİP, RA-İAH ve İPF UIP patern sergiler. LİP paterninde Sjs-İAH akla gelmelidir.

- Akut alevlenme İPF'de daha olasıdır. Ancak, BDH-İAH'de akut alevlenme daha kötü prognozudur.

- İPF'de kortikosteroid ve immünosüpresifler etkisizdir.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Dizayn: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Veri Toplama veya İşleme: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Analiz veya Yorumlama: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Literatür Arama: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Yazan: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

- Rosas IO, Dellaripa PF, Lederer DJ, Khanna D, Young LR, Martinez FJ. Interstitial lung disease: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(Suppl 3):S169-77.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
- Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc* 2019;94:309-25.
- Fischer A, Streck ME, Cottin V, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland connective tissue disease-associated interstitial lung disease summit: a multidisciplinary approach to address challenges and opportunities. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:182-95.
- Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* 2020;8:304-20.
- Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:511-27.
- Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2019;40:501-18.
- Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:194-207.

9. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2016;25:110-23.
10. Lopez Velazquez M, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:449-64.
11. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory myopathy-related interstitial lung disease: from pathophysiology to treatment. *Front Med (Lausanne)* 2020;6:326.
12. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378:1811-23.
13. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
14. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976-87.
15. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1967-78.
16. Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating genomics into management of fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2019;155:1026-40.
17. Arish N, Petukhov D, Wallach-Dayán SB. The role of telomerase and telomeres in interstitial lung diseases: from molecules to clinical implications. *Int J Mol Sci* 2019;20:2996.
18. Hsu E, Shi H, Jordan RM, Lyons-Weiler J, Pilewski JM, Feghali-Bostwick CA. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2011;63:783-94.
19. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581-6.
20. Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Invest* 2016;63:294-9.
21. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265-75.
22. Enomoto N, Oyama Y, Enomoto Y, et al. Differences in clinical features of acute exacerbation between connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis* 2019;16:1479972318809476. doi: 10.1177/1479972318809476.
23. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009;103:846-53.
24. Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration* 2012;83:20-7.