

Romatoid artritte akciğer tutulumu

The lung in rheumatoid arthritis

Nevsun İnanç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Özet

Romatoid artrit toplumda %1'e yakın sıklığı ile en fazla karşılan iltihaplı eklem hastalığıdır. Ekstraartiküler bulgular hastalığın önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Romatoid artrit ile ilişkili akciğer hastalıkları tüm mortalitenin %10-20'sinden sorumludur. Pulmoner enfeksiyon ve ilaç toksisitesi sık görülmektedir ancak altta yatan romatoid artrit hastalığının direkt olarak sorumlu olduğu akciğer parenkim, hava yolu ve plevra hastalıkları oldukça yaygın olarak saptanmaktadır. Romatoid artritte akciğer tutulumunu tartıştığımız bu derlemede hava yolu hastalığı, pleval efüzyon ve parenkim hastalıkları ağırlıklı olarak verilmiştir.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, eklem dışı bulgular, akciğer hastalıkları

Summary

Rheumatoid arthritis is the most commonly encountered inflammatory joint disease, affecting nearly 1% of the adult population. Extra-articular manifestations are the major cause of morbidity and mortality. Rheumatoid arthritis associated lung diseases are responsible for %10-20 of all mortality. Although pulmonary infection and drug toxicity are frequent, lung parenchyma, airways and the pleural involvement which are directly associated with underlying rheumatoid arthritis are more common. A review of the lung diseases with a prominence on airway involvement, pleural effusion and parenchymal lung disease has been presented here.

Key words: Rheumatoid arthritis, extraarticular manifestations, lung diseases

Romatoid artrit (RA) farklı toplumlarda bildirilen %0.4-1 prevalans oranı ile konnektif doku hastalıkları içerisinde en sık karşılaşılanıdır. Eklem ve çevre yapılarında inflamatuvar değişiklikler hastalığın temel patolojisini oluşturmaktadır; ancak klinik gözlemler ve çalışmalar hastalığın sistemik özelliğini yansıtır şekilde yaygın eklem dışı tutulumu göstermiştir.^[1]

Eklem dışı tutulum RA hastalarının %17.8-40.9'unda görülür ve %1.5-21.5'inde en şiddetli şekilde ortaya çıkar. Her yaşta ortaya çıkabilir, kadın ve erkeklerde eşit oranlardadır.^[2] Ancak erkeklerde romatoid nodül ve romatoid vaskülit sıklığı artmış olarak bildirilmiştir.^[3,4] Son

yıllarda yeni etkili tedavilerinde katkısıyla RA'nın daha düşük hastalık aktivitesine, daha az erozif seyire ve daha düşük fonksiyonel kayıplara yol açtığı öne sürülmektedir. Ancak 1985-1994 yılları ile 1995-2007 yılları arasında RA eklem dışı tutulum sıklıklarının karşılaştırıldığı (toplum tabanlı) yeni bir çalışma, eklem dışı tutulumun RA'nın önemli bir komplikasyonu ve mortalite sebebi olmaya devam ettiğini gösterdi. Vaskülit ise eklem dışı tutulumlar içerisinde sıklığında azalma gözlenen tek bulguydu.^[5] Hastane başvuruları değerlendirilerek yapılan eklem dışı tutulum prevalans değerlendirmesinde ise RA akciğer tutulumları özellikle interstisyel akciğer hastalığı ve plörezi sıklıklarında artış bildirilmiştir.

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Nevsun İnanç, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul.
e-posta: inanc.nevsun@gmail.com

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

www.raedergisi.org
doi:10.2399/raed.12.00015
Karekod / QR code:



Eklem dışı tutulum çeşitli doku ve organları etkileyebilir ve benzer bölgeleri tutan komorbiditelerden ayırt edilmelidir. Ancak eklem dışı tutulumların komorbiditelerden ayırt edilmesi yanında şiddetli ve şiddetli olmayan olarak sınıflandırılmasında da standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Prete ve ark. daha önce yapılan çalışmalardan da yararlanarak kutanöz ve viseral eklem dışı tutulumları şiddetli ve şiddetli olmayan şeklinde sınıflandırmışlardır^[4] (**Tablo 1**). Seçilen 12 çalışmanın analizinde vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı ve serozit, şiddetli eklem dışı tutulumlar içinde en sık görülenler olarak bildirilmiştir. Sigara, erken fonksiyon kaybı, ANA ve RF pozitifliği şiddetli eklem dışı tutulum için önemli belirteçler olarak bildirilmiştir.

Romatoid artrit hastalarında yaşam süresi beklentisi genel popülasyondan daha düşük bulunmuştur.^[6,7] Büyük RA kohortlarının izleminde şiddetli eklem dışı tutulumları olan hastalarda eklem dışı tutulumu bulunmayanlara göre daha fazla komorbite ve mortalite saptanmıştır.^[8] Kardiyovasküler hastalık RA ilişkili erken mortalitenin büyük bir kısmından sorumludur ancak pulmoner komplikasyonlarda RA ilişkili mortalitelerin ikinci en sık sebebidir ve tüm mortalitenin %10-20'sini oluşturmaktadır.^[9,10] Aynı zamanda pulmoner infeksiyon ve ilaç ilişkili pulmoner hastalık gibi RA ilişkili akciğer hastalık sıklıkları da artmaktadır.

Romatoid artritte akciğer tutulumu ilk kez 1948 yılında kronik fibrozis ile giden 3 vakada Ellmann ve Ball tarafından tanımlanmıştır. Seçilmemiş RA hastalarının 1/3'ün-

de solunum ile ilgili önemli semptomlar bildirilmiş, bunların 2/3'ünde ise yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) önemli patolojiler saptanmıştır (10). Bu patolojilerin sıklığı çalışılan hasta grubunun özelliklerine, araştırılan akciğer hastalığının tanımına ve uygulanan inceleme yönteminin duyarlılığına göre değişmektedir.^[11] Romatoid artritte akciğer patolojileri başlıca hava yolu hastalıkları, plevral hastalıklar ve parenkimal pulmoner hastalıklar olarak sıralanabilir (**Tablo 2**).

Hava Yolu Hastalıkları

Üst solunum yolu obstrüksiyonu (krikoaritenoid artrit, laringeal obstrüksiyon), bronşiolit (foliküler, konstriktif), bronşiektazi RA' da hava yolu hastalıklarına neden olur.

Üst solunum yolu obstrüksiyonu

Krikoaritenoid artrit ve laringeal obstrüksiyon üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olur. Laringeal obstrüksiyon genellikle krikoaritenoid eklemlerin artrit ile ilişkilidir, nadiren vokal kordların üstünde romatoid nodül gelişebilir. Kadınlarda ve hastalık süresi uzun olan RA'larda görülme olasılığı yüksektir. Semptomlar ses kısıklığı, dispne, öksürük, odinofaji, boğaz ağrısı, stridor ve akut solunum yolu obstrüksiyonu şeklinde olabilir. Tanı laringoskopi ve komputeze tomografi ile konulabilir. Bu yöntemler ile RA hastalarında saptanan krikoaritenoid problemleri %75 oranındadır.^[12] Tedavide non-steroid antiinflama-

Tablo 1. Malmö kriterlerine göre romatoid artritte ekstraartiküler bulguların modifikasyonu ve genel komorbiditeler ile karşılaştırılması.^[4]

Etkilenen doku ve organ	Ekstraartiküler bulgular		Toplam
	Şiddetli olmayan	Şiddetli	
Cilt	Nodül Raynaud fenomeni	Peteşi, purpura, ülser, gangren	Kanser
Pulmoner sistem	<i>Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia</i>	Plörit İnterstisyel akciğer hastalığı	Akciğer kanseri
Kalp	Valvüler kalp hastalığı Miyokardit Aritmi	Perikardit Koroner vaskülit ve aortit	Hipertansiyon Kalp yetmezliği İskemik kalp hastalığı
Sinir sistemi	Belirlenmemiş	Mono/polinöritis multipleks Santral sinir sistem vaskülit	Depresif sendrom Servikal miyelopati
Göz	Sekonder Sjögren sendromu Sikka sendromu	Episklerit veya sklerit Retinal vaskülit	Belirlenmemiş
Hematolojik sistem	Belirlenmemiş	Felty sendromu	Non-Hodgkin lenfoma Lenfadenopati Splenomegali
Böbrekler	Belirlenmemiş İnterstisyel nefrit Amiloid depozisyonu	Glomerulonefrit	Belirlenmemiş
Kemik	Belirlenmemiş	Belirlenmemiş	Osteoporoz

tuar ajanlar ile boğaz ağrısı ve hassasiyet hafiflemektedir. Akut obstrüksiyon gelişen hastalarda trakeostomi ve diğer cerrahi girişimler gerekebilir. Genel anestezi alacak RA hastalarının kompüterize tomografi ve laringoskopi ile değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Bronşiektazi

Semptomatik hasta oranı düşük olmakla birlikte HRCT uygulanan RA hastalarının %30'unda bronşiektazi ve bronşiolektazi saptanmıştır. Tekrarlayan infeksiyonlar, interstisyel akciğer hastalığına bağlı gelişen retraksiyonlar ve lenfositik/konstriktif bronşiolit progresyonu sonucu ortaya çıkarlar. Semptomatik hastalarda tedavi diğer bronşiektaziler ile benzerdir.^[12]

Bronşiolit (foliküler, konstriktif, obliteratif)

Romatoid artritte foliküler ve konstriktif bronşiolit gibi bronşioler hastalıklar da (bronşiolitis obliterans) görülmektedir. Bronşiolit terimi farklı etyolojileri olan bir grup hastalığı kapsamaktadır. Genel olarak küçük hava yollarının inflamasyonunu ifade eder. Bu tutulum şekli genellikle sepozitif ve aktif eklem bulguları olan hastalarda görülür.

Foliküler bronşiolit, çok miktarda lenfoid dokunun bronşiol duvarında varlığı ile karakterizedir. Romatoid artritte foliküler bronşiolit dışarıdan gelen immün uyarılar veya değişen sistemik immün cevap ile ilişkili olabileceği düşünülen lenfoid hiperplazisini gösterir. En sık semptomlar dispne ve prodüktif olmayan öksürüktür. Lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan peribronşiyal infiltratlar bronş kompresyonu ile birlikte hava yolu tıkanıklığına yol açabilir. Bu hastalarda direkt grafi genel olarak normaldir. HRCT bulguları ve solunum fonksiyon testlerinde hava yolu obstrüksiyonunun gösterilmesi tanı koydurur. HRCT'de ana bulgu küçük sentrilobuler nodüllerin eşlik ettiği yama tarzında buzlu cam görünümü şeklindedir. Genellikle bilateral ve dağılımı yaygındır.^[13]

Konstriktif bronşiolit veya obliteratif bronşiolit membranöz bronşiolerin progresif konsantrik daralması ile karakterize nadir ve genellikle fatal olabilen bir patolojidir. Romatoid artrit tanısından ortalama 7.8±8.2 yıl sonra ortaya çıkar ancak RA tanısı öncesi hatta RA tek bulgusu olarak bildirilen vakalar da vardır. Tipik olarak ani başlayan dispne ve kuru öksürük ile ortaya çıkar. Fizik muayenede inspiratuar raller ve pulmoner fonksiyon testlerinde obstrüktif patern saptanır. DLCO normaldir. Arteryal kan gazlarında istirahatte veya 6 dakika yürüme testi ardından hipoksemi saptanır. Akciğer grafisinde pulmoner hiperinflamasyon, diffüz akciğer infiltratları ve bronşiektazi saptanabilir. HRCT'de en sık bulgular bronşiyal duvar kalınlaşması, sentrilobuler amfizem, mozaik patern ve bronşiektazidir. Tedavi cevabı ve prognoz kötüdür. Ancak yüksek doz steroidin (1-1.5 mg/kg) etkinliği gösterilmiştir.^[13]

Plevral Hastalıklar

Plörüt, plevral efüzyon, ampiyem, pnömotoraks, şiliform efüzyon şeklinde görülebilen plevral tutulum, RA ile ilişkili akciğer bulgularının en sık görülenidir. Plevra ilişkili patolojilerin tahmini prevalansı %5 olarak bildirilmekle birlikte plevral hastalık semptom oranı RA'da %20, otopsi raporlarında ise bu oran %40-75'dir.^[12]

Romatoid plörüt geçici, kronik veya tekrarlayıcı olabilir. Hastalık süresi uzun, RF titresi yüksek ve romatoid nodülü olan erkek hastalarda siktir.^[14] Plevral efüzyonların büyük kısmı akciğer grafisi çekilmesi ile saptanan semptomsuz vakalardır, klinik bulguların varlığı %5'den daha azdır.^[13] Plevral efüzyonu fazla miktarda olan hastalarda dispne, ateş ve plöretik göğüs ağrısı olabilir.

Plevra tutulumu RA hastalarının %25'inde eklem hastalığının tanısından önce veya aynı anda ortaya çıkabilir. Plevrada efüzyon RA hastalığı ortaya çıktıktan yıllar sonra da görülebilir, genellikle eklem hastalığı aktivitesi ile plevrada efüzyon ortaya çıkışı arasında korelasyon görülmez.^[13]

Plevral sıvı eksüdatif, kokusuz ve bulanık, yeşil-sarı renkte olabilir.^[15] Glukoz düzeyi akut vakalarda tipik olarak düşük, daha eski vakalarda ise glukoz seviyesi normaldir. Plevral sıvı glukozunun serum glukozuna oranı RA hastalarının %80'inde 0.5'in altında bulunmuştur.^[13] pH seviyesi ise genellikle 7.3 ün altındadır ve plevral kavitede yüksek glukoz metabolizması ile devam eden inflamasyonu gösterir. pH düzeylerinin 7.2'nin altına düştüğü durumlarda ise eşlik eden infeksiyon akla gelmelidir.^[16] Yüksek LDL düzeyleri (700 IU/L üstü değerler) plevral inflamasyon derecesi göstergesi olarak kabul edilir ve tedavi cevabının izleminde kullanılabilir.

Plevral sıvı RF düzeyleri genellikle serum RF düzeylerine eşit veya daha yüksektir. Nadiren uzun süreli plevral efüzyonu olan RA'lı hastalarda psödoşilöz veya şiliform

Tablo 2. Romatoid artrit akciğer bulguları.^[12,13]

Yapılar	Bulgular
Hava yolu	Krikoaritenoid artrit, bronşiektazi, bronşiolit (konstriktif bronşiolit, foliküler bronşiolit, diffüz panbronşiolit)
Plevra	Plevral efüzyon/plörüt, pnömotoraks, ampiyem, şiliform efüzyon
Parenkim	Interstisyel pnömonit, (<i>Usual interstitial pneumonia [UIP], non-specific interstitial pneumonia [NSIP], organizing pneumonia [OP], diffuse alveolar damage [DAD], lymphocytic interstitial pneumonia [LIP]</i>), romatoid nodül, Kaplan sendromu, infeksiyonlar, ilaç ilişkili pnömonit
Vasküler	Pulmoner vaskülit, pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama
Solunum kasları	Solunum kas/diafragma zayıflığı

efüzyon gelişebilir. Şiliform efüzyon nekrotik subpleval romatoid nodülün rüptürü sonucu oluşabilir.

Romatoid artritte bağlı steril ampiyematöz plevral sıvının en önemli bulguları plevral sıvı çok düşük glukoz düzeyi (40 mg/dl), plevral sıvı asidozu (pH<7.20), yüksek LDH düzeyleri (>700 IU/L), yüksek kolesterol düzeyleri (>65 mg/dL) ve bakteri kültürleri negatif bulunmasıdır.^[13]

Tedavi seçenekleri tekrarlayan semptomatik efüzyonun drenajı, oral steroid ve RA hastalık tedavisi şeklindedir. Hastaların %50 sinde efüzyon 4 hafta içerisinde geriler fakat %20 oranında yıllarca kalabilir. Yaygın plevral kalınlaşma restriktif AC akciğer hastalığına sebep olursa cerrahi dekortikasyon uygulanabilir. Ampiyem ve daha nadir olarak da pnömotoraks gelişebilecek komplikasyonlardır.^[12]

Parenkimal Hastalıklar

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), BOOP (*bronchilitis obliterans with organizing pneumonia*), romatoid nodül, romatoid pnömokonyoz (Kaplan sendromu), infeksiyonlar ve ilaç ilişkili pnömonit RA'da saptanabilen parenkimal hastalıklardır.

İnterstisyel akciğer hastalığı

Romatoid artrit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RA-İAH) akciğer parankiminin değişik paternlerde inflamasyon ve fibrozisinden kaynaklanan neoplastik olmayan bir hastalıktır. RA-İAH sıklığı için %1-58 arasında geniş bir aralık saptanmıştır. Kullanılan tanı metodu (klinik, görüntüleme, pulmoner fonksiyon testi gibi), tanı kriteri ve çalışılan hasta popülasyonu (hafif veya ağır hasta grubu) sonuçları etkilemektedir.^[11,17] Akciğer direk grafisi ile %1-5 oranında tanı mümkün iken HRCT ile bu oran %20-44'lere çıkmaktadır. Mayo klinikte yapılan çalışma RA-İAH gelişimi için yaşam boyu risk RA da %7.7, sağlıklı kontrollerde %0.9 olarak bildirilmiştir. RA-İAH gelişim riski sağlıklılardan anlamlı yüksek (HR 8.96, %95 CI 4.02-19.94) bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışma kapsamında RA-İAH tanısı için bir sınıflandırma kriteri önerisinde de bulunmuşlardır (Tablo 3).^[11]

Klinik genellikle hastalık başlangıcında sessizdir, hastalık ilerledikçe progresif dispne ve kuru öksürük ortaya çıkar. Hastaların eforları eklem problemleri nedeniyle kısıtlı olacağından efor dispnesi ancak ileri dönemde tanı konulmasında yardımcı olur. Fizik muayenede akciğer oskültasyonunda bibaziler raller saptanır. İdiopatik pulmoner fibrozisin aksine RA-İAH da çomaklaşma nadirdir. Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) restriktif defekt %5-15 (FVC, TLC sensitivitesi) ve karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde (DLCO) düşme %50 oranında görülebilir.^[12]

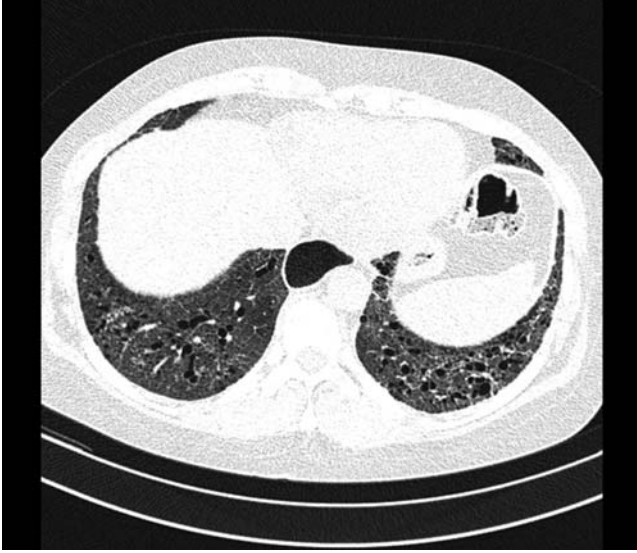
Tablo 3. Romatoid artritte interstisyel akciğer hastalığı sınıflandırma kriterleri.^[11]

Olası İnterstisyel Akciğer Hastalığı
<ul style="list-style-type: none">Akciğer radyografisi/kompüterize tomografi raporunda 'pulmoner fibroz', 'fibrotik değişiklikler', 'fibrozis', 'RA akciğeri', 'fibrozan alveolit' terimlerinin geçmesi ve interstisyel akciğer hastalığında görülebilecek non-spesifik anomaliler saptanması veHastayı takip eden hekimin raporlarında 'pulmoner fibroz', 'RA akciğeri', 'fibrozan alveolit' ve interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu terimlerin geçmesi
Kesin İnterstisyel Akciğer Hastalığı
<ul style="list-style-type: none">İnterstisyel akciğer hastalığı tanısının göğüs hastalıkları uzmanı tarafından konulması veAşağıdaki 3 kriterin 2'sinin olması:<ul style="list-style-type: none">Akciğer grafisi veya komputere tomografide interstisyel akciğer hastalığı saptanmasıSolunum fonksiyon testlerinde restriktif patern saptanması (TLC ≤%80)Bronkoskopi veya akciğer biyopsi sonucunun interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu olması

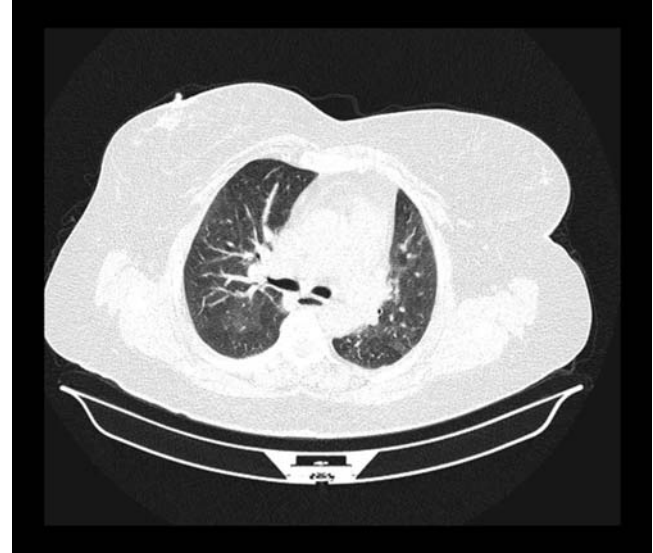
Akciğer direkt grafisi ile RA-İAH %1-12 oranında saptanabilir. HRCT ile RA-İAH'da 4 ana radyolojik patern saptanabilir. Bal peteği görünümü (Şekil 1) ve retikülonodüler opasiteler usual interstisyel pnömoni (UIP), buzlu cam manzarası (Şekil 2) nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), yama şeklinde konsolidasyon alanları BOOP ve diffüz konsolidasyon ile birlikte buzlu cam manzarası diffüz alveolar hasar (DAD) gelişiminde görülür. Yapılan akciğer biyopsi çalışmalarında HRCT radyolojik özellikleri histolojik patoloji ile uyumlu bulunmuştur. Diğer konnektif doku hastalıklarının tersine en sık görülen histolojik patern UIP'dir (%56). NSIP (%33), BOOP (%11) ve DAD diğer histolojik tutulum şekilleridir. HRCT de saptanan nonspesifik bulguların ancak bir kısmı klinik olarak anlamlı bulunmuştur (%24). Solunum semptomu olmayan hastalarda HRCT de buzlu cam görünümü %3, bal peteği görünümü %0 olarak saptanmıştır.

Bronkoalveolar lavaj (BAL) da RA-İAH için spesifik bulgu yoktur. İnfeksiyon, ilaç reaksiyonları ve malinite ayırıcı tanısında yardımcıdır. RA-İAH kesin tanı akciğer biyopsisi ile konulur. Histopatolojik olarak tutulum tipinin (UIP, NSIP, OP, DAD) belirlenmesi prognoz için önemlidir ancak HRCT bulguları ile büyük oranda korelasyon gösterildiği için biyopsi alınması çok nadirdir.^[12,18]

Romatoid artrit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının belirlenebilmesi için yıllık tarama önerilmektedir. Klinik olarak öksürük, dispne sorgulanır ve akciğer oskültas-



Şekil 1. Interstisyel akciğer hastalığında, bal peteği manzarası ve traksiyon bronşiektazileri.



Şekil 2. Interstisyel akciğer hastalığında, buzlu cam manzarası.

yonunda raller aranır. İki yılda bir akciğer grafisi çekilmelidir, hastalık süresi >10 yıl ise grafi her yıl değerlendirilir. Akciğer volüm kaybı ve interstisyel izler araştırılır. Hastada interstisyel akciğer hastalığı şüphesi saptandı ise meslek, çevresel etken maruziyeti, ilaçlar ve sekonder Sjögren sendromu araştırılır; SFT, DLCO yapılır. HRCT (UIP, NSIP, OP paterni) çekilir, erken hastada her zaman bulgu olmayabilir. Histopatolojik patern belirlenemiyorsa akciğer biyopsisi yapılabilir.^[18]

Klinik RA-İAH tedavi kararı hasta yaşı, semptomların şiddeti, hastalık progresyon hızı ve komorbiditelerin varlığına bağlıdır. Hastanın 1-3 aylık izleminde akciğer fonksiyonlarında bozulmanın saptanması tedavi kararını verir. Özellikle DLCO'nun %54 ün altına düşmesi, görüntüleme interstisyel değişikliklerin yaygınlığı progresif seyir göstergeleridir. Tedavi kararında histopatolojik tutulum paterni de etkilidir. İAH-UIP, İAH-NSIP'de agresif tedavi, İAH-UIP'de akciğer transplantasyonu gerekebilir. Glukokortikoidler tedavide vazgeçilmezdir. Siklofosfamid, azatioprin, hidroklorokin, D-penisilamin ve siklosporin tedavide etkinliği bildirilmiş diğer ajanlardır.^[11,12,18] İnflamasyonu azaltmakta oldukça etkili ve fibrozis üzerinde de etkinliği olan yeni tedavi seçeneklerinin (anti-TNF ajanlar vb.) RA-İAH konusundaki etkinliği henüz açıklık kazanmamıştır. Anti-TNF tedavi alan RA-İAH hastalarında bildirilen hızlı ve fatal olabilen akciğer hastalık progresyonu vakaları bu tedavilerin olumlu sonuçlarını tartışmalı hale getirmiştir.^[19] Anti-CD-20 tedavi seçeneği RA-UIP hastalarının peribronşial lenfoid agregatlarında CD20+B hücrelerinin bulunması nedeniyle bu hastaların tedavisinde de-

nenmeye başlanmıştır. Yapılan retrospektif bir çalışmada rituksimab tedavisi alan ve akciğer hastalığı olan RA hastaların 6 yıllık izlem sonuçlarında güvenliği tehdit edici bir durumun saptanmadığı bildirilmiştir.^[20]

Romatoid artrit hastalarında ortalama sürvi 9.9 yıl iken RA-İAH tanısından sonra sürvi 2.6 yıla ($p<0.001$) düşmektedir.^[11] RA-İAH erken tanısı ve düzenli takibi yapılarak progresyon gösteren hastaların erken tedavisi sürviyi olumlu etkileyecektir.

İlaça bağlı pnömonite RA tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğu sebep olabilir ve anti-TNF-alfa tedavileri, metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, altın (nadir), d-penisilamin (nadir) gibi ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. İlaç ilişkili pnömonit interstisyel akciğer hastalığı (kötüleşme veya yeni ortaya çıkma) (lenfositik interstisyel pnömoni), akselere nodülozis, 'organising pneumonia', akut pnömonit şeklinde ortaya çıkabilir.^[12]

Anti-TNF ajanlara bağlı gelişen akciğer problemleri BIOGEAS projesi (İspanya Otoimmün Hastalıklar Çalışma Grubu Sistemik Otoimmün Hastalıklarda Biyolojik Ajan Verileri) kapsamında araştırılmıştır. Çalışmada 122 RA-İAH vakası belirlenmiş, 52'sinde tedavi sonuçlarına ulaşılabilmiş ve mortalite oranı 2/3 olarak saptanmıştır. Mortalite sebebi pulmoner hastalığın progresyonu olarak bildirilmiştir.^[19] İngiliz biyolojik tedavi veri tabanı sonuçlarına göre ise karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonra tüm mortalite sebepleri açısından RA-İAH anti-TNF grupta RA-İAH DMARDs gruba göre mortalite hızı oranı 0.81 (0.38-1.73) olarak bulunmuştur.^[21] Marmara Tıp Fakültesi RA kliniğinde anti-TNF tedavinin RA akciğer patolojileri

üzerine etkinliğini bir çalışmada inceledik. Anti-TNF tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında 40 RA hastasının SFT ve HRCT tetkiklerini tekrarladığımızda akciğer patolojik bulgularında hem HRCT de hem de SFT de düzelme saptadık.^[22]

Anti-TNF tedaviler ile indüklenen mikobakteriyel infeksiyon bulgusunun saptanmadığı granülom oluşumu (kazeifiye ve nonkazeifiye) vakaları da bildirilmiştir.^[23,24] Bu hastalarda anti-TNF tedavi kesilmesi ve glukokortikoidler ile tedavi ardından iyileşme gözlenmiştir.

Metotreksat %5 hastada pulmoner toksisiteye neden olabilmekle birlikte RA-İAH'de etkinliği gösterilmiş bir tedavi ajanıdır. Bu toksisitenin hastalığın normal progresif seyri olabileceği görüşü de vardır. Bununla birlikte metotreksat toksisitesi gelişen hastaların %50'ye yakını daha önce İAH tanısı olan ve ileri derecede akciğer fonksiyonları bozuk olup rezervleri düşük olan hastalardır. Bu hastaların bir pnömonit olayında solunum yetmezliğine girme riski çok yüksektir. İleri derecede ilerlemiş İAH hastalığı olan hastalarda metotreksat kullanımından kaçınılması yerinde bir yaklaşım olacaktır.^[12]

İnterstisyel pnömoni ve akselere nodülozis leflunomid yön etkisi olarak ortaya çıkabilir. Bir çalışmada 3360 hasta da 16 (%0.48) İAH ve 5 (%0.15) ölüm bildirilmiştir.^[12]

BOOP (Bronchilitis obliterans with organizing pneumonia)

BOOP primer hava yolu hastalığı olmaktan çok baskın özelliği pnömoni olan ayrı bir klinik sendromdur. Diğer konnektif doku hastalıkları, çeşitli ilaçlar, malinite ve diğer interstisyel pnömonilerde de görülebilir. Açık akciğer biyopsisi yapılan parenkimal patolojisi olan 40 RA hastasında romatoid nodül arkasından BOOP en sık rastlanan patoloji olmuştur. BOOP kliniği sıklıkla toplumdan kazanılan pnömonilerle benzerdir. Hastaların yarısında başlangıç soğuk algınlığı benzeri ateş, halsizlik, kırgınlık ve öksürük ile başlar. Klinik başvurularında uzun süren non-produktif öksürük, egzersiz dispnesi, halsizlik, kilo kaybı ve ateş vardır. Fizik muayenede akciğerlerde raller saptanır. Laboratuvarında CRP, ESH yüksekliği ve SFT'de DLCO düşüklüğü ile restriktif patern saptanır.^[13]

Akciğer grafilerinde iki taraflı diffüz alveolar opasiteler, kompüterize tomografide ise yama şeklinde konsolidasyon alanları, buzlu cam görünümü, bronşiyal duvar kalınlığı ile birlikte dilatasyon ve küçük nodüller opasiteler görülür.

Tedavi alan BOOP'lu RA hastalarının prognozu iyidir. Oral glikokortikoide iyi cevap verirler. Tedavinin 3-6 ay devam etmesi gerekir. Tedavi cevabı akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri ile izlenir ve herhangi bir alevlenme belirtisinde tedavi tekrar yoğunlaştırılır. Glukokortiko-

id tedavisi yetersiz kalan hastalarda siklofosamid tedaviye eklenmelidir.

Romatoid nodül ve romatoid pnömokonyoz (Kaplan sendromu)

Romatoid nodül, erkek RA hastalarında kadınlara göre daha siktir ve genellikle semptomsuzdur. Tedaviden çok ayırıcı tanı (tım vb ile) problemi yaratır. Nodüller RA klinik bulgularından önce ve semptomlarla birlikte ortaya çıkabilirler. Boyutlarında artış olabilir, kaybolabilirler veya farklı bölgelerde ortaya çıkabilirler.^[12]

Kaplan sendromu ise kömür veya silika tozuna maruz kalan RA hastalarında akciğer radyografisinde periferik 0.5-5.0 cm çapında opasitelerin izlendiği pnömokonyoz veya masif pulmoner fibroz ile uyumlu tabloya verilen adıdır. Histolojik olarak Kaplan sendromunda nodüllerin çevresinin pigment hücreler ile kaplanması dışında basit romatoid nodül ile benzerdir. Kaplan sendromunun etkili bir tedavisi bulunmamakla birlikte prognozu iyidir.^[13]

Sonuç

Sonuç olarak RA ile ilişkili pulmoner hastalıklar (plörezi, parenkimal nodül, interstisyel tutulum, hava yolu hastalığı gibi) bu hastaların morbidite ve mortalitesini artırmaktadır. HRCT tetkiklerinde saptanan özellikler ile hastaların tanısında SFT, DLCO ve fizik muayene bulgularına ilave önemli bilgiler sağlanmaktadır. Anti-TNF'nin RA-İAH hastalarının tedavisinde ki yeri henüz tartışmalı bir konudur. Bununla birlikte CD20+B hücrelerinin İAH patogeneğinde yer alması, anti-CD20 tedavilerinin de RA-İAH de etkili olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır.

Kaynaklar

1. Hazes JM. Management of extra-articular disease and complications. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2008.
2. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29:62-7.
3. Calgüneri M, Ureten K, Akif Oztürk M, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. Clin Exp Rheumatol 2006; 24:305-8.
4. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update. Autoimmun Rev 2011;11:123-31.
5. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. J Rheumatol 2011;38:983-9.

6. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:907-27.
7. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:54-8.
8. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1533-4.
9. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
10. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:221-7.
11. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
12. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:340-6.
13. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med* 2011;40:e31-e48.
14. Highland KB, Heffner JE. Pleural effusion in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:390-6.
15. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35: 368-78.
16. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouveleki A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. *Respiration* 2008;75:361-71.
17. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009;33: 882-96.
18. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136:1397-405.
19. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:256-64.
20. Dass S, Atzeni F, Vital E, Bingham S, Buch M, Beirne P, Emery P. Safety of Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and concomitant lung disease. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 3):71.
21. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP; British Society For Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:755-63.
22. Can M, Karakurt S, Bulur A, et al. Effects of anti-TNF agents on the lung function of patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. [Abstract] *Arthritis Rheum* 2010;62 Suppl 10:1803.
23. Ognenovski VM, Ojo TC, Fox DA. Etanercept-associated pulmonary granulomatous inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:2279-82.
24. Toussirot E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:471-5.