

# ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA PULMONER TUTULUM



Dr. Hilal Kocabaş  
Konya NE Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD  
Romatoloji BD

# ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA PULMONER TUTULUM

- Bir çok romatizmal hastalıkta akciğerler direkt olarak yada tedavinin komplikasyonu olarak etkilenmektedir.
- Respiratuar semptomlar %10-20 hastada artiküler semptomlardan önce görülebilir.
- Hava yolları, damarlar, parankim, plevra, respiratuvar kaslar etkilenebilir.



- Kas iskelet sisteminin tutulumuna bağlı olarak egzersiz kapasitesinin kısıtlanması nedeni ile solunumsal yakınmalar maskelenebilir.
- Akciğer tutulumu subklinik olabileceği gibi fulminan ve hayatı tehdit edici boyutarda ulaşabilir.
- Solunum sistemini etkileyen enfeksiyon, ilaçlara bağlı toksisite, otoimmün aracılı akciğer yaralanması ve kardiyovasküler komplikasyonlar da dışlanmalıdır.

- İntersitisyal akciğer hastalığı (İAH) en sık görülen pulmoner komplikasyondur.
- Romatizmal hastalıklara bağlı İAH'nın prognozu idiyopatik formdan daha iyidir.
- İAH ve pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda mortalite 3-4 kat yüksektir.

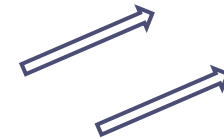


# OLGU 1

- MÖ, 59, E, Konya, Çiftçi
- 2011 yılında 2 haftadır olan göğüs ağrısı, nefes almada güçlük şikayeti ile kardiyoloji kliniğine başvurmuş.
- Sigara kullanımı (25 paket/yıl)
- DM hastası
- EKG'de supravent taşikardi...ablasyon ted
- Çekilen AC grafisinde plevral efüzyon saptanmış.
- Transuda karakterinde –kültür negatif
- Furosemid 1x1 sefuroksim aksetil 500mg 2x1

- Kontrolde sıvıda azalma
- Furosemid 1x1 ile devam
- 6 ay takip
- Plörezisi devam eden hasta romatoloji polikliniğine konsülte edilmiş (Şubat 2012)
- Ellerde zaman zaman olan şişlik ve şekil değişikliği (yaklaşık 5 yıldır).
- Hasta NSAİİ'lar ile kendisi tedavi etmiş
- WBC: 6,950/ul                      CRP: 65.2 mg/L
- Sedim: 26mm/saat                RF: 187 IU/mL

- Karpal kemiklerde artrit bulguları, pannus oluşumu, ekstansör karpi ulnaris tenosinoviti, bulgular romatoid artrit ile uyumludur.



- Dahiliye romatoloji kliniğinde romatoid artrit tanısı almış.
- MTX 15mg/hf
- Sulfasalazin 2x2
- Hidroksiklorokin 2x1
- Metilprednisolon 16mg başlanmış
- Plevral sıvı azalmış.
- CRP deęerleri dūřmūř (13.7mg/L)



- Prednol 8mg'a düşüldüğünde tekrar şikayetleri artan ve CRP düzeyi yükselen hastaya (60.5mg/L) leflunomid 20 mg 1x1 tedavisi eklenmiş.
- Bu şekilde 1 yıl kadar tedavi edilen hasta nefes darlığı şikayetinin artması nedeni ile göğüs hastalıkları servisine başvuruyor (Mayıs 2013)

WBC: 7,400/ul

CRP: 74.46mg/L

Sedim:19 mm/saat

KCFT: N

BFT: N

- Kliniđimize danışılan hastaya biyolojik ajan (İnfliksimab 300 1x1/ay) tedavisi başladı (Mayıs 2013).
- DAS28: 5,6

- CRP: 7.36mg/L
- WBC: 7,4 10<sup>3</sup>/ul
- KCFT: N
- BFT: N
- Sedim:19 mm/saat
- DAS28: 3,2

# Romatooid Artrit

- RA kadınlarda daha sık görülmesine karşın akciğer tutulumu erkeklerde daha sıktır.
- RA'ya bağlı ölümlerin %10-20'sinden pulmoner komplikasyonlar sorumludur.
- Akciğer hastalığı büyük oranda ilk tanıdan sonraki ilk 5 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır.
- Hastaların %10-20'sinde ilk başvuru bulgusu olabilir.

## Pulmoner tutulum risk faktörleri arasında

- Sigara,
- Erkek cinsiyet,
- Ciddi erozyon varlığı,
- RF pozitifliği,
- Diğer ekstra artiküler tutulumların varlığı.

## Romatoid artrit pulmoner tutulum şekilleri

### **Parankimal**

İnterstisyel akciğer hastalığı (İnterstisyel pnömoni (genel, nonspesifik, akut), diffüz alveolar hasar, organize pnömoni)

### **Nodüller**

Romatoid nodüller  
Kaplan sendromu

### **Plevral hastalık**

Plevral effüzyon  
Pnömotoraks  
Bronkoplevral fistül  
Hapsolmuş (trapped) akciğer sendromu

### **Vasküler hastalık**

Romatoid vaskülit  
Pulmoner Hipertansiyon

### **Havayolu obstrüksiyonu**

Krikoaritenoid artrit  
Bronşektazi  
Foliküler bronşiolit  
Obliteratif (konstriktif) bronşiolit

### **Diğerleri**

İlaç toksisitesi  
Enfeksiyon  
Malignite  
Göğüs kafesi restriksiyonu  
Tromboembolik hastalık

Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease Eur Respir Rev. 2015 Mar;24(135):1-16.

## İntersitisyel Akciğer Hastalığı (İAH)

- İAH, RA'da en sık görülen pulmoner tutulum şeklidir.
- Etkilenmiş hastalardaki en fazla mortalite ve morbidite nedenidir.
- HRCT ile takip edilen hastaların yaklaşık %20'sinde tespit edilen İAH, %7'sinde ciddi semptomlar gösterir.
- Erkeklerde, yüksek RF pozitifliğinde daha sıktır.



## Plevral Hastalık

- Hastaların yaklaşık %70'inde plevral hastalık vardır, %5'i semptomatiktir.
- Erkeklerde daha sık görülür.
- Romatoid nodül ve yüksek RF titresi ile birliktelik gösterir.

### Plevral Efüzyonda

- WBC sayısı  $< 5000/\text{mm}^3$
- Glukoz seviyesi serum glukoz seviyesinden %5 daha düşüktür
- pH seviyesi 7.3'den azdır
- RF pozitif olabilir
- LDH seviyesi  $> 700 \text{ IU/L}$

## Nodüller

- RA'lı hastaların akciğer radyografisinde %0.2 oranında görülür.
- Özellikle subkutan nodülleri olan erkeklerde sıktır.
- Kaviteleşebilirler.
- Tipik olarak üst ve orta zonda ve periferal yerleşmeye meyillidir.
- Çoğunlukla asemptomatiktir (hemoptizi, obstrüksiyon)
- Plevraya rüptüre olurlarsa; efüzyon, pnömotoraks, veya bronkoplevral fistül gelişebilir.

## Romatoid Pnömokonyoz (Kaplan Sendromu)

- Nekrobiyotik nodüller
- RA
- Kömür işçisi pnömokonyozu
- Nodülü çevreleyen periferel pigmente mineral tozunun bulunması dışında diğer romatoid nodüllerden farkı yoktur.
- Periferde ve üst loblarda daha sık
- Plevral efüzyon eşlik edebilir.

## Bronşiektazi

- HRCT ile daha erken saptanabilir ve erken RA hastalarının yaklaşık %58'ini etkiler.
- Dispne, öksürük, hemoptizi ve rekürren enfeksiyonlar en sık görülen semptomlarıdır.
- Akciğer fonksiyon testleri hava yolu obstrüksiyonunu gösterir [(FEV<sub>1</sub>) ve (FVC) de azalma ].
- Uzun süreli hastalıkta daha sık görülür.
- Rekürren enfeksiyon ve solunum yetmezliği mortaliteye neden olur.

# OLGU 2

- HA, 53 y, K, Konya, Ev hanımı
- Ocak 2013'de poliklinimize eklemlerde ağrı, ciltte sertleşme, cilt renginde koyulaşma, nefes darlığı, halsizlik şikayeti ile başvurdu.
- 15 yıldır sistemik skleroz tanısı mevcut.
- Yutma güçlüğü, kusma ve ishal şikayetleri de var.

- FM: Genel durumu orta
- Cilt renginde koyulaşma
- El parmak eklemlerinde şişlik, parmaklarda sklerodaktili, el parmak ekstansiyonda kas gücü kaybı, digital nekroz

02.01.2013

- CRP: 84,46 mg/L
- Sedim: 59mm/saat
- WBC: 13,900/ul
- KCFT: N
- BFT: N

HRCT (18/02/2013);

- Her iki akciğer alt loblarında daha belirgin olan interstisyel kalınlaşma-fibrozis ve buzlu cam şeklinde yoğunluk artışları görülmektedir. Akciğer parankimindeki bulgular sistemik sklerozisin akciğer parankim tutulumu ile uyumludur. İki alt lobda kistik bronşiektazik odaklar izlenmektedir.
- PAB: 30mmHg

- Akciğer tutulumu olan hastaya siklofosamid 1g/ay (6 ay) tedavisi uygulandı.
- Azatiopürin 50mg 3x1
- Metotreksat 15mg/hafta ile idame edildi .
- Nifedipin 60mg 1x1



HRCT (14.01.2015);

- Her iki akciğer alt loblarda buzlu cam şeklinde yoğunluk artışları görülmektedir ve bu alanda minimal derecede interstisyel fibrozise bağlı bulgular vardır.
- Hastanın şubat 2013 tarihli toraks BT tetkiki ile karşılaştırıldığında bulgularda gerileme görülmektedir.

13.01.2015

- CRP: 6,49 mg/L
- Sedim: 56mm/saat
- WBC: 9,300/ul
- KCFT: N
- BFT: N

## HRCT (14.12.2015);

- Her iki akciğer parankiminde özellikle orta ve alt zonlarda buzlu cam yoğunlukları dikkati çekiyor.
- Bilateral alt lob posterobazallerde hafif derecede interstisyel fibrozis ve eşlik eden traksiyon bronşektazileri görülüyor.
- Hastanın ocak 2015 tarihli toraks BT tetkiki ile karşılaştırıldığında bulgularda değişiklik görülmemektedir
- PAB: 32mmHg

14.03.2016

- CRP: 4,1 mg/L
- Sedim: 20 mm/saat
- WBC: 10,300/ul
- KCFT: N
- BFT: N

# Sistemik Sklerozis (SSc)

- Hastaların >%50 pulmoner tutulum tespit edilir.
- İAH ve Pulmoner Arteryel Hipertansiyon (PAH) sistemik sklerozlu hastalarda başta gelen ölüm nedenidir (%60) .
- Diffüz kutanöz SSc hastalarda erken progresif İAH ve renal kriz riski yüksektir.
- SSc spesifik otoantikorlar akciğer hastalığı ile ilişkilidir.
  - Anti-Scl-70 (anti-topoizomerez) Ak.....İAH
  - Antisentromer Ak.....PAH

# İnterstisyel Akciğer Hastalığı

- Diğer konnektif doku hastalıklarına göre biraz daha fazla görülür.
- Prognostik faktörler:
  - Hastalık süresi,
  - İAH'nın gelişim hızı,
  - İAH'nın ciddiyeti
- Risk hastalığın ilk 4 yılında daha fazladır.
- Bu sürede FVC'deki azalma İAH'nın gelişeceğini kuvvetli bir delildir.

## Vasküler Hastalık

- Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
- Prevalansı %7-50
- 1/3 hasta asemptomatiktir.
- Efor sırasında dispne ve halsizlik en sık görülen semptomdur.
- Son çalışmalarda izole SSc-PAH hastalarında 1 yıllık yaşam olasılığı %78, 3 yıllık yaşam olasılığı %47'dir.

Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-7.

## Vasküler Hastalık

- Risk faktörleri
  - Uzun yıllar süren raynaud fenomeni (>8 yıl),
  - Geniş telenjektazi,
  - Limitli kutanöz SSc,
  - Antisentromer antikor pozitifliği,
  - İzole nükleolar patern ANA pozitifliği,
  - Karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalma olması

# OLGU 3

- MA, 77y, E, Konya, Emekli
- 35 yıllık Ankilozan Spondilit Hastası
- Son 10 yıldır TNF- $\alpha$  blokörü kullanmakta
  - 2007
  - 2016
- CRP: 55,6mg/L.....3mg/L
- Sedim: 55mm/saat.....20mm/saat
- WBC: 11,9  $10^3$ /ul .....7,5  $10^3$ /ul
- BASDAİ: 9.....2



- Sağ akciğer üst lob  
apikolateralde  
milimetrik ebatlı  
buzlu cam şeklinde  
nodül



# Ankilozan Spondilit

- Hastaların %50-85'inde pulmoner anormallikler vardır.
  - Apikal fibrobüllozis,
  - İAH,
  - Amfizem,
  - Bronşiektazi,
  - Plevral kalınlaşma.
- Genelde ılımlıdır.

# Ankilozan Spondilit

- Apikal fibrobüllozis sıklıkla tüberkülozu taklit eder.
- Oluşan kaviter lezyonlarda Aspergillus kolonize olup, masif hemoptiziye neden olabilir.
- Bül rüptürüne bağlı spontan pnömotoraks gelişebilir.
- Kostovertebral eklem füzyonuna bağlı göğüs ekspansiyonu kısıtlanır..... retriktif tipte solunum yetmezliği ortaya çıkar.

# OLGU 4

- TK, 28y,K, Konya, Ev hanımı
- Son bir yıldır halsizlik , zaman zaman ateşlenme, sağ yan ağrısı şikayeti mevcut.
- Romatolojik sorgulamasında oral aft var.
- WBC: 3.400/ul
- PLT: 120.000/ul
- HGB: 9.8g/dL
- Sedim: 56/saat
- CRP: 2.34mg/L

- ANA: 1/320
- dsDNA: +
- PA AC grafisi
- EKO: perikardda minimal sivi

- Hastaya SLE tanısı kondu.
- Metilprednisolon 16mg/gün
- Hidroksiklorokin 200mg 2x1 başlandı
- Azatiopürin 25 mg 3x1 eklendi
- WBC: 5.300/ul
- PLT: 153.000/ul
- HGB: 11.7g/dL
- Sedim: 25/saat
- CRP: 3.25mg/L

# Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

- Hastaların yaklaşık %50-60'ında pulmoner komplikasyonlar görülebilir.
- Plörit ve plevral efüzyonlar SLE'de görülen en sık pulmoner tutulum şeklidir.
- Daha az sıklıkta lupus pnömoniti, pulmoner hemoraji, kronik interstisyel fibrozis, üst havayolu hastalığı ve venöz tromboemboli görülebilir.
- Enfeksiyonlar SLE'nin sık ve genel ölümcül pulmoner komplikasyonudur.

## Plevral hastalık

- Plöretik göğüs ağrısı hastaların %30-60'ında görülebilir, %5-10'u semptomatik olur.
- Göğüs ağrısı derin nefes alma, hareket veya pozisyon değiştirme ile artabilir.

- Plevral effüzyon sıklıkla bilateral olmaya meyillidir.
- Sıklıkla perikardit ile birlikte.
- Eksüdatif karakterdedir.
- Glukoz ve pH değerleri normal,
- LDH seviyeleri azalmıştır.



## Diffüz alveolar hemoraji (DAH)

- Hayatı tehdit eden bir komplikasyondur.
- <%4 hastayı etkiler.
- En sık görülen semptomlar dispne, hemoptizi ve öksürüktür.
- Hemoptizi yokluğu tanıyı ekarte ettirmez çünkü %50 hastada görülmeyebilir.
- Sıklıkla başka bir ekstrapulmoner hastalık, genellikle de nefrit, eşlik eder.

## Tromboembolik Hastalık

- SLE hastalarının yaklaşık 1/3'ünde antifosfolipid antikorları pozitiftir.
- Bu pozitiflik vasküler tromboz ve fetal kayıp riskinde yaklaşık 6 kat artışa neden olur.
- Bu antikorlar pulmoner arteriyel hipertension, diffüz alveolar hemoraji ve diffüz alveolar hasar ile birliktelik gösterir.

# Primer Sjögren Sendromu

- Hava yolunda mukozal kuruluk (Nazal mukoza, ağız, trakea)
- İAH (%8-38)
- Plevral kalınlık veya efüzyon,
- Non –Hodgkin Lenfoma

# Dermatomyozit / Polimiyozit

- Pulmoner komplikasyonlar hastaların %40'ında görülür.
- İAH, aspirasyon pnömonisi, solunum kaslarında güçsüzlük en sık görülen tutulum şekilleridir.
- Mortalite ve morbiditenin en büyük nedeni pulmoner komplikasyonlardır.
- İAH kadınlarda daha sık gelişir.
- Aminoasit-tRNA-sentetaz antikorları İAH için prediktiftir.

# İlaçlara bağlı Akciğer Toksisitesi

<b>RH'da kullanılan ilaçların oluşturduğu akciğer komplikasyonları</b>		
<b>Pnömonit</b> Metotreksat* Altın tuzları* Leflunamid d-Penisilamin NSAİİ Siklofosfamid Azotiopirin Sulfasalazin Biyolojik ajanlar	<b>Fibrozis</b> Metotreksat Altın tuzları Siklofosfamid Klorambusil Azotiopirin Sulfasalazin	<b>Nonkardiyojenik pulmoner ödem</b> Aspirin(yüksek doz) NSAİİ Metotreksat Siklofosfamid Kolşisin( yüksek doz)
<b>Bronşiolit Obliterans</b> d-Penisilamin Altın tuzları Sulfasalazin	<b>Enfeksiyon</b> TNF inhibitörleri* IL-1 inhibitörleri Metotreksat Glukokortikoid* Siklofosfamid	<b>İlaçlara bağlı lupus</b> <b>Bronkospazm</b> Aspirin NSAİİ Metotreksat*
<b>Pulmoner hemoraji</b> d-Penisilamin	<b>Air trapping</b> Metotreksat	*En sık reaksiyon yapan ilaçlar

# Metotreksat

- Akciğer toksisitesi tedavinin ilk 2 yılı içinde meydana gelir, ancak 1. ay gibi erken dönemde de görülebilir.
- Akciğer komplikasyonları inflamatuvar, enfeksiyöz ve neoplastik olabilir.
- Metotreksat immun cevabı bozarak pnömositis carini, sitomegalovirus, varisella zoster virusü, nokardia, mikobakteri ve fungal enfeksiyonlara zemin hazırlar.

# Metotreksat

- En sık görülen hipersensitivite pnömonisidir.
- Ateş, eozinofili, döküntü, yorgunluk, öksürük, dispne, göğüs ağrısı gibi akut hipersensitivite pnömonisi
- Haftalar içinde gelişen dispne, nonproduktif öksürük, ateş, ral ve siyanoz ile giden subakut hipersensitivite pnömonisi
- Olguların % 10'unda pulmoner fibrozis gelişebilir.
- Metotreksat toksitesinde bulgular nonspesifiktir, çünkü benzer klinik tablo romatoid artritte de görülebilir.

## **Metotreksat pulmoner toksisitesinde risk faktörleri**

- 60 yaş üstünde olma
- Romatoid artirite bağlı olarak plevrapulmoner tutulum olması
- Hastalık modifiye edici ilaçların uzun süre kullanımı
- Hipoalbuminemi
- Diyabetes mellitus

Alarcon, GS, Kremer, JM, Macaluso, M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study. *Ann Intern Med* 1997; 127:356.



- Diffüz bilateral retiküler opasiteler ve buzlu cam görünümü
- HRCT'de konsolidasyonla birlikte buzlu cam görünümü, sınırları düzensiz sentrilobuler nodüller, bilateral, simetrik, alt zonlarda irreguler, retiküler opasiteler, traksiyon bronşektazileri saptanır
- Akciğer fonksiyon testlerinde restriktif patern ve DLco'da azalma, hipoksemi, arteriyo alveoler gradyanda artma vardır.

## Searles ve McKendry metotreksat toksitesi skorlama sistemi

- 1-Yeni başlayan dispne
- 2- Ateş  $>38^{\circ}\text{C}$
- 3- Takipne  $\geq 28/\text{min}$  ve kuru öksürük
- 4-Radyolojik olarak interstisyel veya alveolar infiltrasyonlar
- 5-Lökosit  $<15000 \text{ mm}^3$
- 6-Patolojik organizmalar için negatif kan ve balgam kültürleri
7. Pulmoner fonksiyon testlerinde difüzyon kapasitesinde azalma ve restriktif defekt
- 8-Oda havasında oksijen saturasyonunun  $<90\%$  olması
- 9-Histopatolojik olarak bronşiolit veya interstisyel pnömoninin varlığı
  - $\geq 6$  kriter.....kesin
  - 5 kriter.....büyük olasılıkla
  - 4 kriter.....muhtemel

Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. J Rheumatol 1987;14:1164–71.

# BİYOLOJİK AJANLAR

Akciğer toksitesine yol açan biyolojik ajanlar:

- Tümör nekroz faktör (TNF)-alfa blokerleri ,
- IL-1 blokerleri ,
- Anti-B-cell monoklonal antikor,
- Rekombinant interferon alfa.

Tüm bu ilaçlar fırsatçı enfeksiyon, pnömoni, tüberküloz gibi enfeksiyon riskini artırır.

# BİYOLOJİK AJANLAR

- Anti-TNF'lere bağlı en sık görölen akciğer toksisitesi diffüz İAH ve pulmoner fibrozistir.
- Riskli olguların %0.5 ile 0.6 'da görölr.
- Radyolojik olarak mediastinal ve hiler adenopatiler, bilateral pulmoner infiltrasyonlar şeklinde görölr.
- Diğer yan etkileri malignensi ve diffüz interstisyel akciğer hastalıklarıdır.

## SİSTEMİK BAĞ DOKUSU HASTALIKLARINDA AKCİĞER TUTULUMU

	SSc	RA	SLE	PM-DM	SjS	MKDH	BH
Plevral fibrozis, efüzyon	+	+	+		+		
Havayolu hastalığı		+	+		+	+	
İnterstisyel tutulum	+	+	+	+	+	+	+
Alveolar Hemoraji			+				
BOOP	+	+	+	+	+		
Eozinofilik İnfiltrasyon		+					
Damarsal hastalık	+	+	+	+	+	+	+
Parankimal nodüller		+					
Apikal Fibrobüllöz hastalık		+					
Lenfoid proliferasyon					+		

BOOP: Bronşiyolitis Obliterans-Organize Pnömoni

Aryeh Fischer, Roland DB. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. Lancet 2012; 380: 689-98.

Te-Wei Hseun, Ren-Guang Wu. Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Diseases, J Int Med Taiwan. 2015;26:177-185

İLGİNİZ VE SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM

