

10. Sistemik Hastalıklarda Bronşektazi

Prof. Dr. Cengizhan SEZGİ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

ÖZET

Bronşektazi, her ne kadar primer akciğer hastalıklarının bir sonucu olduğu düşünülse de bazı sistemik hastalıkların akciğer tutulumunun bir parçası olabilir. Bu kısımda bronşektazi ile ilişkili sistemik hastalıklardan inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit), romatoid artrit, sarkoidoz ve Sjögren's Sendromu tartışılacaktır. Bu hastalıklarda bronşektazi farklı mekanizmalarla da olsa artmış akciğer inflamasyonu ve tekrarlayan enfeksiyonlarla oluşur. Bronşektazinin bulunması artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Sistemik hastalıklarda izole bronşektaziden çok progressif pulmoner fibroze eşlik eden traksiyon bronşektazi saptanır. Sistemik hastalığın ilerlemesi bronşektazinin artmasına neden olacaktır. Ancak bu ilerlemeyi durduran sitotoksik ve immünsüpresan ilaçlar akciğerlerde enfeksiyona ve bronşektazide progresyona yol açmaktadır. Tedavi planlamasında bu iki durum göz önünde bulundurulmalıdır.

GİRİŞ

Bronşektazi, bronşların irreversibl hasarı ve kalıcı dilatasyonu ile seyreden kronik inflamatuvar bir durumdur. Bu başlı başına bir hastalığı değil, çeşitli patolojik süreçlerin son aşamasını temsil eder. Bronşektazi, her ne kadar primer akciğer hastalıklarının bir sonucu olduğu düşünülse de, bazı sistemik hastalıkların akciğer tutulumunun bir parçası olabilir.

Bu kitabın daha önceki bölümlerinde bronşektazi ile ilişkili sistemik hastalıklardan immün yetmezlikler, primer silier diskinezi, yellow nail sendromu ve alfa 1 antitripsin eksikliği tartışılmıştı. Bu kısımda ise bronşektazi ile ilişkili diğer sistemik hastalıklar inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit), romatoid artrit, sarkoidoz ve Sjögren's Sendromu tartışılacaktır.

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH); Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) içeren, intestinal mukozanın idiopatik, kronik, relaps ve remisyon dönemleriyle seyreden inflamasyondur. İnflamatu-

var bağırsak hastalıklarının solunum sistemi tutulumunda pulmoner ağacın tüm anatomik bölgeleri etkilenir. Bronş ve bronşiyoller (bronşiyolit, bronşektazi, kronik bronşit ve granümatöz bronşiyolit) ve parankim (organize pnömoni, interstisyel pnömoni, LİP, eozinofilik pnömoni ve granümatöz interstisyel akciğer hastalığı) tutulur (1).

Hava yollarının inflamasyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığının akciğerlerdeki tutulumunun en yaygın şeklidir. Büyük hava yolları, lobar bronşlar seviyesinden, terminal bronşiyoller seviyesine kadar olan bronşları içerir. Büyük hava yolları tutulumu, İBH'de tüm hastaların %66'sında görülür (2). Bronşların inflamasyonu ve kalıcı dilatasyonu kliniğe bronşektazi olarak yansır. Bronşektazi, kronik öksürük ve antibiyotiklere yanıt vermeyen balgam ile ortaya çıkar. Balgamın pürülan karakterine rağmen kültürler genellikle negatiftir (3). Bronkoalveolar lavaj sıvısında nötrofil yüzdesi artar ve bronşiyal mukozal biyopsinin mikroskopik incelemesinde lenfositler ve plazmatik hücrelerden zengin infiltratlar görülür (3).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkili olmayan bronşektazi ile karşılaştırıldığında, İBH ilişkili olanlar çoğunlukla (yaklaşık %80) sigara içmeyen ve daha genç yaş hastalardır (4). İBH ile ilişkili bronşektazi, diğer etiyojilere bağlı bronşektaziye kıyasla daha yaygın ve şiddetli olabilir. Tedavi edilmezse ilerleyici ve agresif bir seyir izleyebilir. Bronşektazi ÜK seyrinde CH'ye göre daha sık görülmektedir. Ülseratif kolitte kadın baskınlığı vardır ve yaşamlarının beşinci on yılında daha yaygındır(5). Bronşektazi, akciğer tutulumu olan hastaların %8-85'inde İBH'dan yıllar sonra ortaya çıkar. Daha genç hastalarda İBH'dan önce bronşektazi görülür (%10-15) ve daha az sıklıkla aktif İBH ile birlikte saptanır (%5-10). Vakaların %79'unda İBH inaktiftir, ancak kolon rezeksiyonu yapılan ÜK hastalarında çoğunlukla hava yolu inflamasyonu ve bronşektazi gelişir. Bu süreç bronkorenin gözlemlendiği saatlerden, haftalar ve aylara kadar sürebilir (6).

İBH hastalarında hava yolu hastalıkları prevalansının yüksek bulunması ve solunum yolu hastalıkları olan hastalarda yeni başlangıçlı İBH bulunması, ikisi arasındaki etkileşimin karşılıklı ve iki yönlü olduğu hipotezini desteklemektedir. Bir teori bu ilişkiyi her iki sistemin ortak embriyonik kökene sahip olmasıyla açıklamaktadır. Bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) ve bağırsak ilişkili lenfoid dokunun (GALT) her ikisi de mukoza ilişkili lenfoid dokunun (MALT) parçalarıdır. Lenfositler aldıkları uyarılara göre aktive olurlar ve uygunsuz immün yanıt her iki sistemde de inflamasyon sürecini tetikleyebilir (7). İnflamasyon gelişiminde aşağıdaki mekanizmaların rol oynadığına inanılmaktadır:

- Aktive lenfositlerin gastrointestinal sistemden solunum yollarına göçü, bu da inflamatuvar süreç bir bölgeden diğerine kaydırabilir,
- Bağırsakların epitelyal bariyer fonksiyonunun kaybı nedeniyle dolaşımda ortaya çıkan bakteriler, sindirim enzimleri ve diyet partikülleri gibi olağandışı antijenlerin varlığı,
- İnsan vücudunun çeşitli bölgelerinde çapraz reaksiyona girebilen antikorların ve immün komplekslerin varlığı (3).

İBH ve başta bronşektazi olarak solunum yolu inflamasyonu arasındaki ilişki ayrıca proteaz sisteminin düzensizliği, immün hücre homing sistemindeki uygunsuzluk, otoimmünite bozuklukları [pANCA, anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA)] ve bağırsak epitel antijenlerine karşı antikorlar ile açıklanmaktadır (8). Ayrıca, İBH'yi tedavi etmek için kullanılan ilaçların büyük hava yolu inflamasyonuna

ve/veya bronşektaziye tek başına neden olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçlar nadiren bronşiyolite veya obliteratif bronşiolite neden olabilirler (9).

Aktif İBH olan hastaların %90 kadarında solunum fonksiyonları bozulur. SFT'de en yaygın anormallikler FEV₁, FEV₁/FVC ve karbonmonoksit için transfer katsayısı (DLCO), DLCO/alveolar hacimde azalmadır (10). SFT'de genellikle bronkodilatörlerle geri dönüşü olmayan obstrüktif veya bazen obstrüktif ve restriktif patern birlikteliği görülür. Bronşektazide YRBT bulguları bronş duvar kalınlaşması, tomurcuklu ağaç ile kistik, silindirik veya variköz bronş dilatasyonlarıdır. Buna mukoid impaksiyon ve hava hapsine bağlı mozaik patern, hava hapsi, retiküler patern ve buzlu cam opasifikasyonları eşlik edebilir (11).

İBH ilişkili bronşektazide bronkoskopi rutin olarak önerilmez. Ancak lokal bir nedenden şüphelenildiği durumlar, mikrobiyolojik incelemeler veya bronkoalveolar lavajda hücre sayılarının kontrol edilmesi gerektiğinde uygulanır. Özellikle izole öksürük vakalarında, iç hava yolu duvarları büyük ölçüde normal veya hafif hiperemi görülebilir. Öksürüğü ve balgamı olan hastalarda, genellikle eritem, ödem, mukozal düzensizlikler, ülserasyonlar ve kaldırım taşları şeklinde lezyonlar izlenebilir (12). Hava yolu biyopsilerinin mikroskopik incelemesinde, yoğun lenfoplazmatik infiltrasyon ve mukozada ödem görülür. Lümene bakan hava yolu yüzeyinde skuamöz metaplazi veya ülser saptanabilir. Kazeifiye olmayan granülomlar ÜK yerine CH teşhisine işaret eder (13).

Hem inhaler hem de sistemik steroidlerin, İBH hava yolu tutulumu olan vakaların %85'inden fazlasında çok etkili olduğu gösterilmiştir (12,14). Bu tedaviye kronik bronşitin iyi yanıt verdiği ve bronşektaziye dönüşü azalttığı gösterilmiştir (15). Bu nedenle tedavinin gecikmemesi ve hava yolu tutulumunun düşüldüğü İBH hastalarında dikkatli olması önerilmektedir. Ağır vakalarda başlangıçta oral veya intravenöz kortikosteroid yüklemesi sonrasında günlük 1500 µg ila 2500 µg nebülize kortikosteroid kullanımı tavsiye edilir. Semptomlar, solunum fonksiyonu, görüntüleme veya endoskopik incelemede yanıt alındığında kademeli azaltma düşünülebilir. Olumsuz etkileri ve enfeksiyon riskini azaltmak için sistemik kortikosteroid tedavisi kısa süreli olmalıdır (15). İnflimab veya tofacitinib dirençli vakalarda test edilmiştir, ancak etkililiğe dair kanıtlar şu an için güçlü değildir (16,17). Bazı hastalarda yeterli tedaviye rağmen, hava yolu duvarlarında daralma, striktürler, deformiteler, kalınlaşma, malazi şeklinde geri dönüşü olmayan değişiklikleri gelişebilir.

ROMATOİT ARTRİTE BRONŞEKTAZİ

Romatoit artrit (RA) sinoviyal eklemlerin inflamasyonuyla karakterize, progressif ve remisyonlarla seyreden, sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA, dünyada sıklık olarak inflamatuvar romatizmal hastalıkların başında gelir ve genel popülasyonun %0.5-1.0'ünde görülür (18). RA'nın en sık görülen eklem dışı belirtisi akciğer tutulumu olup, yeni tanı almış hastaların %30 unda, hastalığın seyri sırasında ise %60'ında bulunur (19,20). RA'da akciğer tutulumu, interstisyel pnömoni, fibrozis, nodüller, bronşiyolit, plevral efüzyonlar ve bronşektazi (BR) şeklinde görülür (21). Akciğer tutulumu varlığı mortalite ve morbidite belirgin artışa neden olur.

Romatoit artrit ilişkili BR ya tek başına BR olarak (izole RA-BR) ya da interstisyel akciğer hastalığının bir komponenti (traksiyon bronşektazisi) olarak bulunur (22,23). RA ile bronşektazi arasındaki ilişkinin ilk tanımı 1955 yılında yapılmıştır (24). İzole RA-BR'nin ayrı bir klinik antiteyi temsil edip etmediği büyük ölçüde bilinmemektedir. Çünkü bu hastalığa açıkça odaklanan az sayıda çalışma bulunmaktadır (25). Çalışmalarda BR varlığı için klinik veya sadece radyolojik bulgulara göre tanı konmasında farklı prevalans değerleri ortaya çıkmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde RA-BR prevalansının klinik olarak %0,6-2,87 ve radyolojik kriterler kullanıldığında ise %6-58,1 arasında değiştiği belirtilmiştir (26). RA-BR gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılan çalışmaları değerlendiren bir meta-analizde ileri yaş, daha uzun RA süresi, genetik faktörler (CFTR ve HLA varyantları) ve yüksek mannoz bağlayıcı lektin seviyeleri yüksek prevalans ile ilişkili bulunmuştur (27).

RA ile ilişkili bronşektazinin patogenezinin ilişkin açıklamalar hala yetersizdir. RA-BR patogenezinde bozulmuş mukosilyer klirens, kronik enfeksiyon, kalıcı inflamatuvar yanıt ve anormal hava yolu yeniden yapılanması öne çıkmaktadır (28). Shadick ve arkadaşları RA ile RA-BR tanısı arasında ortalama 24.7 yıl olduğunu bildirmişler (29). Kortikosteroidler de dahil olmak üzere eklem hastalığını kontrol etmek için kullanılan immünsüpresif tedavinin enfeksiyona zemin hazırlayabildiğini öne sürmüşlerdir (Cote'nin kısır döngüsü) (29). Öte yandan bazı hastalarda bronşektazi RA'dan önce de ortaya çıkabilir ve bu süre ortalama 19-28,5 yıldır (30,31). Bu vakalarda akciğer enfeksiyonundaki bakteriyel antijenler RA gelişimini tetikleyebilir. Bunların bir kısmının genetik olarak duyarlı kişilerde immün tolerans kaybına ve eklem hastalığına yol açabileceği belirtilmiştir (30,31).

"Mukozal kökenler hipotezi", akciğer de dahil olmak üzere mukozal bölgelerin, RA ile ilişkili otoantikorların üretilmesinde anahtar rol oynadığını öne sürmektedir. Bronşektazili hastalardaki kronik bakteriyel enfeksiyonların RA ile ilişkili otoimmüniteyi indüklemeye olasılığı Quirke ve ark. tarafından da öne sürülmüştür (32). Çalışmalarında, anti-siklik sitriline peptid (anti-CCP) antikorlarının sitrülün özgüllüğü, RA ile ilişkili bronşektazide, tek başına BR ile karşılaştırıldığında belirgin arttığını buldular (%88'e karşı %48, $p < 0,001$) (32). Ayrıca, RA-BR hastalarında, herhangi bir akciğer hastalığı olmayan RA hastalarına kıyasla anti-CCP yanıtı da artmıştı. Başka bir prospektif çalışmada, pozitif anti-CCP antikorları ve/veya RF'si olan ancak inflamatuvar artriti olmayan hastalarda, otoantikor negatif kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek sıklıkta hava yolu anormallikleri vardı (%76,2'ye karşı %33,3; $p = 0,005$) (33). Diğer bir çalışmada RA olmayan BR hastalarda, sağlıklı kontrollere göre RF'nin (%25,4'e karşı %10,3; $p = 0,01$) ve anti-CCP antikorunun (%3,3'e karşı %0; $p = 0,03$) belirgin yüksek olduğu rapor edilmiştir (34). Bu bulgular, akciğerin RA ile ilişkili otoimmünitenin erken bir etkileşim bölgesi olabileceği önerisine katkıda bulunur.

Bazı araştırmacılar RA ile ilişkili bronşektaziye genetik yatkınlık da bildirmiştir. Aile temelli bir çalışmada CFTR (kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici) mutasyon heterozigotluğunun sıklığı, RA-BR olan aile üyelerinde sağlıklı akrabalara göre daha yüksekti (%60'a karşı %21,1; $p < 0,005$) (35). CFTR mutasyonları ayrıca RA-BR olan aile üyelerinde, yalnızca RA'lı olanlara göre daha sıkı ($OR = 5,3$, %95CI: 2.48-11.33; $p < 0,005$) (35). Diğer bir çalışmada, aile bireyleri arasında yüksek pozitif RF ve anti-CCP, RA-BR ile güçlü bir şekilde ilişkiliydi; bu, RA ile ilişkili otoantikorlar ile BR hava yolu hasarı arasında potansiyel bir patojenik bağlantı olduğunu gösterdi (36).

Solumun semptomları (öksürük, nefes darlığı, ateş, göğüste rahatsızlık hissi) ve anormal göğüs görünümüne ile başvuran RA hastalarında BR'den şüphelenilmelidir (37). Ek olarak rinosinüzit, yorgunluk ve hemoptizi de görülebilir (37). Klinik muayenede öksürükle değişen kaba krepatasyonlar ve nadiren parmaklarda çomaklaşma görülebilir (38). Bronşektazi şüphesi olan tüm RA hastalarında YRBT tetkiki gerekmektedir. YRBT bronşektazinin subklinik bir aşamada bile tanımlanmasına olanak sağlar. YRBT'de bronşiyal dilatasyon, bronşiyal duvar kalınlaşması, mukus impaksiyonu ve mozaik perfüzyon/hava hapsi gibi bazı belirtiler sıklıkla bronşektazi ile ilişkilidir (38). Bazı çalışmalarda, RA hastalarının akciğer tutu-

lumunda saptanan en sık YRBT' bulgusu bronşektaziydi (39,40). Bronşektazi sıklıkla yaygın interstisyel değişiklikler, fokal infiltrasyonlar, büller veya kistler, kalınlaşmış bronşiyal duvarlar, nodüller, amfizem ve hiperinflasyon gibi diğer anormalliklerle birlikte bulunur (39,40). Romatoid artrit hastalarından SFT'de hava akımı obstrüksiyonu olan kişilerin %40' ında bronşektazi vardı (41). Çalışmalarda RA-BR vakalarında yüksek RF titreleri ile FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC azalması arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (42). Bu bulgu, RA popülasyonunda otoantikörler ile obstrüktif ve restriktif SFT anormallikleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir (42).

Öksürük, nefes darlığı gibi şikayetleri olan RA-BR hastalarında ilk olarak enfeksiyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta özelliklerine, klinik tabloya ve immünsüpresyon derecesine bağlı olarak, bakteriyel, fungal, mikobakteriyel etiyolojiler araştırılmalıdır. Ardından, RA için kullanılan ilaçlar, olası pulmoner yan etkiler açısından incelenmeli, gerekirse tedavi sonlandırılmalıdır. Belirgin bir ilaç yan etkisi yoksa, ilaçların kesilmesine rağmen hasta kötüleşiyorsa veya pulmoner süreç şiddetliyse, klinik tablo altta yatan RA ile doğrudan ilişkili olup olmadığı incelenmelidir.

RA'lı hastalarda bronşektazi, RA ile ilişkili olmayan bronşektazide görüldenden daha geri dönüşümsüz tıkanıklığa yol açar. Sistemik inflamasyonun bronşektazinin ilerlemesini ve şiddetini tetikleyebileceği ve RA ile ilişkili sistemik inflamasyonun baskılanmasının bunu hafifletebileceği akla yatkındır. Buna karşılık kortikosteroidler, leflunomid ve biyolojik ajanları içeren yaygın RA rejimlerinin alt solunum yolu enfeksiyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. Bakteriyel kolonizasyon ve tekrarlayan enfeksiyonlar ise bronşektaziyi arttıracaktır (Cole'un kısır döngü hipotezi). Enfektif alevlenmeler 10-14 günlük antibiyotik tedavisi ile tedavi edilir. Azitromisin, sık alevlenmeleri olanlarda immünomodülatör özellikleri için kullanılır. Bakteriyel kolonizasyon ve sık alevlenmelerin varlığında profilaktik oral veya nebülize antibiyotikler sıklıkla kullanılır. RA-bronşektazili bireyler genellikle bağışıklık fonksiyonunu baskılayan ve sık enfeksiyonlara neden olan immünosüpresyon tedavisinin modifikasyonuna ihtiyaç duyulabilir.

SARKOİDOZ

Sarkoidoz, etiyolojisi bilinmeyen, multisistemik, granümatöz inflamatuvar bir hastalıktır. Vakaların %90'ında akciğer tutulumu bulunur. Bu hastaların yarısı veya üçte birinde nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülür.

Sarkoidoz akciğer grafisi bulgularına göre Scadding evreleme sistemi ile evrelenir. Evre 3 ve 4'de akciğer parankim tutulumu vardır. Evre 3'te YRBT bulgusu olarak buzlu cam görünümü, fokal infiltratlar, mozaik patern, peribronkovasküler ve subplevral nodüller görülür (43). Fibrozis ve akciğer deformasyonu Evre 4'ün tipik bulgusudur. YRBT'de üst lob bronşlarının posteriore yer değiştirmesi, üst lobların posterior segmentlerinde görülen hacim kaybını gösterir. Fibrozisde büyük konglomerat kitleler ve bronşovasküler deformasyonlar görülebilir. Traksiyon bronşektazi olarak adlandırılan fibrozis ilişkili bronşiyal dilatasyon ileri evre sarkoidoz için klasiktir. Son evrede periferik bal peteği bölgeleri mevcut olabilir (44). Hastaların yaklaşık %5'i başvuruda evre 4'de olup, fibrozis saptanır ve ilerleyen süreçte %20 sinde fibrozis gelişir (44,45). Pulmoner fibrozis geri dönüşümsüz bir süreç olduğu için bu hastaların hiçbiri tam bir iyileşme sağlamaz.

Sarkoidozla ilişkili bronşektazi (SiB), ileri fibrozisli hastalarda %50'ye kadar bir sıklıkla görülür (46,46). Diğer fibrotik akciğer hastalıklarına bağlı bronşektaziden farklı olarak, daha fazla klinik sonuçlara neden olma eğilimindedir. SiB genellikle fibrozis, çekme ve granümatöz inflamasyon nedeniyle traksiyon bronşektazisi şeklindedir ve en belirgin olarak merkezi hava yollarında görülür (47,48). Sarkoidozda, bronkoskopide bronşların "çakıl taşı" görünümü, sıkça büyük hava yollarını etkileyen karakteristik bir özelliktir. Büyük hava yolu bronş duvarının kalınlaşması ve düzensizliği görülebilir. Bronşlarda ayrıca lümen daralma ve tıkanma görülebilir (49). Daralma, granümatöz inflamasyon nedeniyle oluştuğunda bazı vakalarda tedavi ile geri dönüşümlü olabilir. Ancak fibrozis nedeniyle oluştuğunda geri dönüşümsüz olma eğilimindedir. Ayrıca, bronşektazi yetersiz drenaj nedeniyle bakteriyel, atipik mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla ilişkili olabilir (46,48). Bu tür enfeksiyonlar morbiditeye ve mortaliteye katkıda bulunur (50). Fibrotik sarkoidoz için immünsüpresif tedavinin (özellikle kortikosteroidler ve TNF inhibitörleri) kullanımı enfeksiyon riskini artırır.

İleri pulmoner sarkoidozda, SiB özellikle kronik kaviter lezyonlarla birliktelik gösterir ve kronik pulmoner aspergillozis için zemin oluşturur. *Aspergillus spp.*'in neden olduğu kronik pulmoner aspergillozis, sarkoidoz hastalarının %3-12'sinde gelişir ve neredeyse sadece ileri fibrozisli hastalarda görülür (51). Kronik kaviter aspergillozis ve aspergillomalar vakalarının çoğunu oluşturur (%83) (52). Bu hastalar çoğu kez semptomsuzken, nadiren yaşamı tehdit eden hemoptizilerle karşılaşılır.

Tedavi planlamasında SİB, ileri pulmoner sarkoidoz içinde değerlendirilir. Bu hastalar semptom, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri ve tomografi ile aktif inflamasyon varlığı açısından araştırılır. İnflamasyon varlığı anti-inflamatuvar tedavi gerektirir. Bu şekilde teorik olarak inflamasyon temelinde daha fazla fibrozis oluşumunu önleyerek progresyon önlenmeye çalışılır. Anti-inflamatuvar tedavi, sarkoidozlu pulmoner fibrozis ve bronşektazili hastaların üçte birinden fazlasında akciğer fonksiyonunu stabil hale getirir (53). Ancak yine de anti-inflamatuvar tedavinin potansiyel faydaları, hastada bu ajanların yan etkileri ve komplikasyonları ile birlikte değerlendirilmelidir. Glukokortikoidler, sistemik tedavi için tercih edilen ilk anti-inflamatuvar olmaya devam etmektedir. En çok tercih edilen ikinci basamak tedavi ise metotreksattır (54). Olası yan etkileri değerlendirilerek leflunomid ve mikofenolat sonraki tercih edilen sitotoksik ilaçlardır. Uzun süreli immünosupresyona ihtiyaç duyan ve yukarıdaki tedaviyi (tek başına veya kombinasyon halinde) başarısız olan hastalar için, TNF inhibitörleri tercih edilir. İnfliksimab en yaygın kullanılan ajandır (55). Etanercept sarkoidoz tedavisinde sınırlı etkinliğe sahiptir (13). Rituximab, refrakter pulmoner hastalığın küçük bir prospektif açık etiketli çalışmasında tedavi edilen hastaların yarısından fazlasında etkili bulunmuştur (56).

Anti-inflamatuvar tedaviye rağmen fibrozisi kötüleşen ve bronşektazisi artan hastalar için antifibrotik ajanlar düşünülebilir. İnterstisyel akciğer hastalığında fibrozisin ilerlemesi, FVC'de %10'luk göreceli bir düşüş veya solunum semptomlarının kötüleşmesi ve/veya göğüs görüntülemesinde fibrozisin boyutunun artması olarak tanımlanmıştır (57). INBUILD çalışmasında kronik progressif pulmoner fibroziste nintedanib etkinliği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaya çok az sarkoidoz hastası dahil edilmiş ve net bir öneride bulunulmamıştır. RELIEF çalışmasında pirfenidonun pulmoner fibrozisteki etkinliği araştırılmış ancak çalışmaya sarkoidoz hastaları dahil edilmemiştir. Sonraki rehberlerde sadece nintedanib progressif pulmoner fibrozis tedavisinde yer bulmuştur ve sarkoidoz ileri evresinde kullanılmaktadır (58).

Sarkoidoz ilişkili bronşektazide enfeksiyonun yönetimine mukosilyer temizlik teknikleri, kronik süpüratif enfeksiyonun gözetimi, balgam kültürleri ve akut hava yolu enfeksiyonu şüphesi olduğunda erken agresif antibiyotik tedavisini içerir (59). SİB'de granülomların varlığı nedeniyle bronşektazi farklıdır. Örneğin; fibrotik sarkoidozlu ve tekrarlayan öksürük ve balgam artışı episodlarına sahip hastalarda

roflumilastın akut kötüleşme olaylarını önlemek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için potansiyel faydası gösterilmiştir (60). Bu tür hastalarda akut kötüleşme olaylarının çoğunun kötüleşen sarkoidozdan ziyade hava yolu enfeksiyonunu temsil ettiği göz önüne alındığında, klinik kötüleşme durumunda immüno-supresyonun empirik olarak artırılmasında dikkatli olunmalıdır (58). Ayrıca, stabil hastalarda immüno-supresyonun azaltılması düşünülmeli ve enfeksiyöz komplikasyonlardan kaçınılmalıdır.

SJÖGREN SENDROMU

Sjögren sendromu (SS), sıklıkla kadınları etkileyen, lakrimal ve tükürük gibi ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ve dokunun yıkımı ile seyreden sistemik otoimmün bir hastalıktır. Ağız ve göz kuruluğu, parotis şişmesi, yorgunluk, yaygın kas-iskelet ağrısı ve poliartrit ile karakterizedir.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), SS hastalarında önemli morbidite ve erken mortalite sebebidir. Prevalansı %9-20 bildirilmekle beraber 2020'de yapılan bir meta-analizde %13 bulunmuştur (61). Bu hastaların en yaygın klinik belirtileri öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve ateştir. SS ilişkili İAH hastalarında pozitif anti-SSA ve anti-SSB, düşük C3 seviyeleri, yüksek romatoid faktör ve ANA ile daha sık görülmektedir (62). Potansiyel bir biyomarker olan endostatin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (63). Radyolojik bulgular arasında buzlu cam opasiteleri, retiküler anormallikler, konsolidasyon, bal peteği, kistler, nodüller ve ayrıca bronşektazinin farklı şekilleri yer alır. YRBT'de tutulum en sık NSIP (%33), ardından UIP (%23,8) ve LIP (%9,5) olmak üzere farklı şekillerde ortaya çıkabilir (64).

İAH olan SS hastalarının %23 ila %54'ünde YRBT'de belirgin bronşektazi tanımlanmıştır (65). Tanı sırasında ileri yaş, kadın cinsiyet, hiatal herni varlığı ve yüksek antismooth kas antikoru daha yüksek bronşektazi insidansı ile ilişkilidir. Ayrıca, bronşektazi varlığında Anti-Ro/SSA antikorlarının prevalansı düşük, ancak anti-düz kas antikorlarının (anti-SMA) pozitifliği yüksektir (66). Bronşektazili hastaların çoğunda silindirik, alt lob ağırlıklı tutulum vardır. Klinik semptomlar değişkendir ve spesifik olmayabilir; örneğin hastalar kuru öksürük veya izole dispne şikâyet edebilir. Nadir durumlarda hastalarda bronşektazinin alevlenmesine bağlı olarak hemoptizi görülebilir. Sjögren hastalarında bronşektazi olanlarda olmayanlara göre solunum yolu enfeksiyonları ve pnömone sıklığı artmıştır [solunum yolu enfeksiyonu (%56'ya karşı %3) ve pnömone (%29'a karşı %3)] (66).

Sjögren hastalığında bronşektazi UIP başta olmak üzere interstisyel tutulumun bir parçası olarak görülür. Bu tutulumun patofizyolojisine ilişkin mevcut anlayış, tükürük bezlerindeki benzer bir sürecin akciğer epitel hücrelerinde de oluşmasıdır (64). Hastalığın erken döneminde histopatolojik olarak, görüntüleme anormallikleri veya semptomlar olmasa bile bronşiyal ve bronşiyoler mukozada CD4-pozitif T lenfositlerinin infiltrasyonu gösterilmiştir. BAL da, SS'li hastaların %55 kadarında CD4-pozitif lenfositik alveolit saptanmıştır (67). Bununla birlikte, hava yolu ve akciğer parankiminde bulunan epitel hücrelerinin SS de neden hedef alındığı hala belirsizdir. Bu, tükürük bezlerinde ortaya çıkan ve daha sonra vücuttaki diğer epitel hücrelerini etkileyen abartılı bağışıklık yanıtının bir uzantısı olabilir. İyon taşıma kanalı, karbonik anhidraz gibi enzimler veya tüm epitel hücrelerinde ekspres edilen muskarinik reseptörlere karşı B ve T hücre yanıtı bildirilmiştir (68). Ayrıca, epitel hücreleri için spesifik bir tropizme sahip olan virüs ve bakterilerin de inflamasyonu tetikleyebileceği gösterilmiştir, ancak sorumlu ajan kesin olarak tanımlanmamıştır (69,70). Örneğin; human Tlymphotropic virus type 1 (HTLV-1) SS patogenezinde rol oynadığı bildirilen patojenlerden biridir (71).

Sjögren sendromunda pulmoner bulguların tedavisi tutulumun tipine bağlıdır. Kortikosteroidler, azatioprin, mikofenolat ve siklofosfamid gibi diğer immüno-supresanlar bu hastalarda verilmiş ve kısmi faydaları olduğu gösterilmiştir (72). Refrakter vakalarda ise Rituximab kullanılır. Bronşektazinin en sık bulunduğu ilerleyici fibrozan UIP paternindeki hastalar için, nintedanib antifibrotik tedavi olarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir (73). Bronşektazisi olan hastalara, sekresyonun atılmasına yardımcı olmak için nebulize hipertonic salin ve bronkodilatör verilebilir. Öte yandan, anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavinin bu hastaların tedavisinde başarılı olduğu kanıtlanmamıştır.

KAYNAKLAR

- Garber A, Regueiro M: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, etiopathogenesis, and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019, 21:31. 10.1007/s11894-019-0698-1
- Taveras NT, Martinez AR, Kumar R, Jamil A, Kumar B. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus.* 2021 Mar 31;13(3):e14216. doi: 10.7759/cureus.14216.
- Kacprzak A, Szturmowicz M, Kus J. Respiratory system involvement in inflammatory bowel diseases. *Adv Respir Med.* 2017;85(3):161-168. doi: 10.5603/ARM.2017.0028. PMID: 28667659
- Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1764-70.
- Papanikolaou I, Kagouridis K, Papiris SA. Patterns of airway involvement in inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5(4): 560-569, doi: 10.4291/wjgp.v5.i4.560, indexed in Pubmed: 25400999.
- Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest* 2007; 131: 524-532 [PMID: 17296657 DOI: 10.1378/chest.06-1074]
- Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal crosstalk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol* 2012; 5: 7-18 [PMID: 22089028 DOI: 10.1038/mi.2011.55]
- Vutcovici M, Brassard P, Bitton A: Inflammatory bowel disease and airway diseases. *World J Gastroenterol.* 2016, 22:7735-7741. 10.3748/wjg.v22.i34.7735
- Pneumotox: Apps for IOS or Android devices App:2021. Producer: Ph Camus: Last update: October 27, 2021.
- Ji XQ, Ji YB, Wang SX, Zhang CQ, Lu DG. Alterations of pulmonary function in patients with inflammatory bowel diseases. *Ann Thoracic Med* 2016;11(4):249-53.
- Yilmaz A, Yilmaz Demirci N, Hoşgün D, et al. Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(39): 4952-4957, indexed in Pubmed: 20954282.
- Camus P, Colby TV. Airway and lung involvement in inflammatory bowel disease. In: Wutyts WA, Cottin V, Spagnolo P, Wells AU, editors. *European respiratory Monographs*, 34. ERS; 2019. p. 228-61.
- Camus P, Colby T. The Spectrum of Airway Involvement in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Chest Med.* 2022 Mar;43(1):141-155. doi: 10.1016/j.ccm.2021.12.003.
- Hamada S, Ito Y, Imai S, et al. Effect of inhaled corticosteroid therapy on CT scan-estimated airway dimensions in a patient with chronic bronchitis related to ulcerative colitis. *Chest* 2011;139:930-2.
- Hamada S, Ito Y, Imai S, et al. Effect of inhaled corticosteroid therapy on CT scan-estimated airway dimensions in a patient with chronic bronchitis related to ulcerative colitis. *Chest.* 2011; 139(4): 930-932, doi: 10.1378/chest.10-1105, indexed in Pubmed: 21467060.
- Horgan L, Mulrennan S, D'Orsogna L, et al. Tracheobronchitis in ulcerative colitis: a case report of therapeutic response with infliximab and review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2019;19:171.
- Leon-Roman FX, Mesonero-Gismero F, Pintado-Cort B, et al. Can treatment with tofacitinib have an impact on respiratory symptoms? *Arch Bronconeumol* 2020;56:176-8.
- Kay J and Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51(6): vi5-vi9.
- Wilsher M, Voight L, Milne D, et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012;106:1441-6. [PubMed: 22795504]

20. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, et al. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 99–110.
21. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, et al. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica* 2010; 5: 286.
22. Shaw M, Collins BF, Ho LA, et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015;24:1–16.
23. Huang S, Doyle TJ, Hammer MM, et al. Rheumatoid arthritis-related lung disease detected on clinical chest computed tomography imaging: Prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:1216–25. [PubMed: 33059295]
24. Aronoff A, Bywaters EG, Fearnley GR. Lung lesions in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1955;2(4933):228-232.
25. Duarte AC, Porter JC, Leandro MJ. The lung in a cohort of rheumatoid arthritis patients—an overview of different types of involvement and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:2031–8. [PubMed: 31089697]
26. Wiater R, Håkansson KEJ, Ulrik CS. A causal relationship between rheumatoid arthritis and bronchiectasis? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2021;18.
27. Martin LW, Prisco LC, Huang W, et al. Prevalence and risk factors of bronchiectasis in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:1067–80. [PubMed: 34450505]
28. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet* 2018;392:880–90.
29. Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, et al. Bronchiectasis. A late feature of severe rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:161–70.
30. Despaux J, Polio JC, Toussiot E, et al. Rheumatoid arthritis and bronchiectasis. A retrospective study of fourteen cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:801–8.
31. Kelly DC, Soyza DAD. Natural history, disease characteristics and autoantibody positivity in patients with bronchiectasis and RA: is the lung an initiating site of autoimmunity in rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2013;52, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket197>, i76-i77.
32. Quirke A-M, Perry E, Cartwright A, et al. Bronchiectasis is a model for chronic bacterial infection inducing autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2335
33. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012;64:1756–61.
34. Perry E, Stenton C, Kelly C, et al. RA autoantibodies as predictors of rheumatoid arthritis in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Eur Respir J* 2014;44:1082–5.
35. Puéchal X, Bienvenu T, Génin E, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with bronchiectasis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:653–9.
36. McDermott G et al. Demographic, Lifestyle, and Serologic Risk Factors for Rheumatoid Arthritis (RA)-associated Bronchiectasis: Role of RA-related Autoantibodies. *J Rheumatol.* 2022 July ; 49(7): 672–679. doi:10.3899/jrheum.211242.
37. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74:1–69.
38. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, et al. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:647–56.
39. Cortet B, Flipo RM, Rémy-Jardin M, et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:815–9.
40. Despaux J, Manzoni P, Toussiot E, et al. Prospective study of the prevalence of bronchiectasis in rheumatoid arthritis using high-resolution computed tomography. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:453–61.
41. Devouassoux G, Cottin V, Liote H, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 2009;33(5):1053–61.
42. McDermott G, Gill R, Gagne S et al., Demographic, Lifestyle, and Serologic Risk Factors for Rheumatoid Arthritis-Associated Bronchiectasis: Role of RARelated Autoantibodies. *J Rheumatol.* 2022 July ; 49(7): 672–679. doi:10.3899/jrheum.211242.
43. Valeyre D, Brauner M, Bernaudin JF, Carbone E, et al. Differential diagnosis of pulmonary sarcoidosis: a review. *Front Med (Lausanne).* 2023 May 12;10:1150751. doi: 10.3389/fmed.2023.1150751. eCollection 2023.PMID: 37250639
44. Nunes H, Uzunhan Y, Gille T, et al: Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J* 40:750-765, 2012
45. Bonham CA, Streck ME, Patterson KC: From granuloma to fibrosis: Sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 22:484-491, 2016
46. Baughman RP, Lower EE. Frequency of acute worsening events in fibrotic pulmonary sarcoidosis patients. *Respir Med* 2013;107: 2009–2013.
47. Sawahata M, Johkoh T, Kawanobe T, Kono C, Nakamura Y, Bando M, et al. Computed tomography images of fibrotic pulmonary sarcoidosis leading to chronic respiratory failure. *J ClinMed* 2020;9:E142.
48. Lewis MM, Mortelliti MP, Yeager H Jr, Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: case series of seven patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:154–159.
49. Mostard RL, Verschakelen JA, van Kroonenburgh MJ, Nelemans PJ, Wijnen PA, Vloeberghs S, et al. Severity of pulmonary involvement and (18)FFDG PET activity in sarcoidosis. *Respir Med* 2013;107:439–447.
50. Rossides M, Kullberg S, Eklund A, Di Giuseppe D, Grunewald J, Askling J, et al. Risk of first and recurrent serious infection in sarcoidosis: a Swedish register-based cohort study. *Eur Respir J* 2020;56:2000767.
51. Denning DW, Plewry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013;41:621–626.

10. Sistemik Hastalıklarda Bronşektazi

52. Uzunhan Y, Nunes H, Jeny F, Lacroix M, Brun S, Brillet PY, et al. Chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur Respir J* 2017;49: 1602396.
53. Nardi A, Brillet PY, Letoumelin P, Girard F, Brauner M, Uzunhan Y, et al. Stage IV sarcoidosis: comparison of survival with the general population and causes of death. *Eur Respir J* 2011;38:1368–1373.
54. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev* 2020;29:190146.
55. Obi ON, Saketkoo LA, Russell AM, Baughman RP. Sarcoidosis: Updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 12;9:991783. doi: 10.3389/fmed.2022.991783. eCollection 2022.PMID: 36314034
56. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M, Dudek S, Garcia JG, Perkins D, et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014;43:1525–1528.
57. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–1727.
58. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):e18–e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
59. Lewis MM, Mortelliti MP, Yeager H Jr, Tsou E. Clinical bronchiectasis complicating pulmonary sarcoidosis: case series of seven patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:154–159.
60. Baughman RP, Judson MA, Culver DA, Birring SS, Parambil J, Zeigler J, et al. Roflumilast (Daliresp) to reduce acute pulmonary events in fibrotic sarcoidosis: a multi-center, double blind, placebo controlled, randomized clinical trial. Vol 38. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2021;38:e2021035.
61. He C., Chen Z., Liu S., Chen H., Zhang F. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2020;23:1009–1018. doi: 10.1111/1756-185X.13881. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Gao H, Zhang XW, He J, Zhang J, An Y, Sun Y, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: a case-control study. *Medicine*. (2018) 97:e11003. doi: 10.1097/MD.000000000000110039
63. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus* 2012;21(13):1412–22.
64. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome: Underlying Immunological Mechanisms, Clinical Presentation, and Management. *Front Immunol*. 2019 Jun 12;10:1327. doi: 10.3389/fimmu.2019.01327. eCollection 2019. PMID: 31249572
65. Mandl T, Diaz S, Ekberg O, et al. Frequent development of chronic obstructive pulmonary disease in primary SS—results of a longitudinal follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:941–6.
66. Soto-Cardenas MJ, Perez-De-Lis M, Bove A, et al. Bronchiectasis in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:647–53.
67. Mira-Avendano I, Abril A. Pulmonary manifestations of Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 May;41(2):263–77. doi: 10.1016/j.rdc.2015.01.001.
68. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome—study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. (2007) 32:238–51. doi: 10.1007/s12016-007-8003-8
69. Lucchesi D, Pitzalis C, Bombardieri M. EBV and other viruses as triggers of tertiary lymphoid structures in primary Sjögren's syndrome. *Exp Rev Clin Immunol*. (2014) 10:445–55. doi: 10.1586/1744666X.2014.892417
70. Lugonja B, Yeo L, Milward MR, Smith D, Dietrich T, Chapple IL, et al. Periodontitis prevalence and serum antibody reactivity to periodontal bacteria in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Clin Periodontol*. (2016) 43:26–33. doi: 10.1111/jcpe.12485
71. Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, et al. Association of human T lymphotropic virus type I with Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis*. (2010) 69:2056–7. doi: 10.1136/ard.2010.128736
72. La Rocca G, Ferro F, Sambataro G et al. Primary-Sjögren's Syndrome-Related Interstitial Lung Disease: A Clinical Review Discussing Current Controversies. *J Clin Med*. 2023 May 12;12(10):3428. doi: 10.3390/jcm12103428.
73. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381:1718.