

7. Sistemik Vaskülitler ve Akciğer

Uzm. Dr. Aysun AKSOY

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Antalya

ÖZET

Vaskülitler kan damarları ve çevresindeki dokunun inflamasyonu ile seyreden, konstitusyonel semptomlar ve organ hasarına yol açan otoimmün hastalıktır. Akciğer, sistemik vaskülitlerin, özellikle de ANCA ilişkili vaskülitlerin önemli hedeflerinden biridir, fakat diğer sistemik vaskülitlerde de farklı sıklıkta akciğer tutulumu görülebilir. Vaskülitlerde görülen akciğer bulguları pulmoner arter anevrizması, pulmoner trombus, pulmoner hipertansiyon, difüz alveolar kanama, pulmoner nodüller, parankimal infiltrasyon ve interstisyel akciğer hastalığı şeklinde olabilir. Bu vaskülitlerin klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını anlamak ve şüphelenmek tanılarının gecikmesi, kalıcı hasarların ya da hayati tehdidi olan klinik durumların gelişmesini engellemek için büyük öneme sahiptir.

Bu bölümde ANCA ilişkili vaskülitler, Behçet hastalığı ve Takayasu arteritin sistemik ve pulmoner bulgularını, tanı için yapılacak değerlendirmeleri ve genel tedavi prensiplerini özetleyeceğiz.

Vaskülit kan damarları ve çevresindeki dokuda inflamasyona, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna sekonder damar duvarı hasarına yol açan bir süreçtir. Tek organda lokalize olabileceği gibi birden fazla organ tutulumu (sistemik) ile de seyredebilir. Klinikte sistemik vaskülitler çoğunlukla konstitusyonel semptomlara, tutulan damarlardaki stenoz ya da nekroza ikincil gelişen organ hasarının eşlik etmesi ile prezante olurlar. Farklı sınıflamalar olsa da en sık kullanılan sistemik vaskülit sınıflaması damar boyutuna göre yapılmaktadır ve Tablo 1'de 2012 yılında güncellenen vaskülit sınıflama görülmektedir (1).

Pulmoner damarları etkileyen vaskülitler primer olabileceği gibi sistemik bağ doku hastalıklarına, enfeksiyonlara, malignitelere ya da sistemik vaskülitlere ikincil de gelişebilir. Farklı sistemik vaskülitlerde akciğer tutulum sıklığı da değişkendir. ANCA (anti nötrofilik sitoplazmik antikor) ilişkili vaskülitlerde akciğer tutulumu kliniğin tipik özelliği iken klasik PAN'da (poliarteritis nodoza), temporal arteritte na-

dir bir klinik bulgudur. Burada klinikte daha sık rastlanan sistemik vaskülitleri; ANCA ilişkili vaskülitler (AIV), Behçet hastalığı (BH) ve Takayasu arteriti (TA) ve bu vaskülitlerin akciğer tutulum bulgularını tartışacağız.

NE ZAMAN VASKÜLİTTEN ŞÜPHELENMELİYİZ?

Vaskülit tanısı klinisyenler için çoğu zaman zorlayıcı bir tanıdır. Semptomların, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının daha sık görülen tanılarla benzer olması özellikle akla gelmediğinde tanıda gecikmelere yol açabilmektedir. Sistemik vaskülitler göz, beyin, deri, eklem, akciğer, böbrek, kalp, gastrointestinal sistem vb. gibi çok sayıda sistemi etkileyebilir. Solunum yolu ilişkili bir ya da birkaç semptom, bulgu ile başvuran hastalardan ayrıntılı bir öykü almak ve diğer organ değerlendirmesine yönelik yapılan tetkikler bu durumda yol gösterici olabilir.

Bazı klinik bulguların varlığı ise pulmoner lezyonların sistemik bir vaskülitte sekonder gelişmiş olabilece-

Tablo 1. 2012 Uluslararası Chapel Hill Konferansı vaskülit sınıflaması.

Büyük damar vaskülit	<ul style="list-style-type: none"> • Dev hücreli arterit • Takayasu arteriti
Orta çaplı damar vaskülit	<ul style="list-style-type: none"> • Poliarteritis nodoza • Kawasaki hastalığı
Küçük damar vaskülit	<ul style="list-style-type: none"> • ANCA (anti nötrofilik sitoplazmik antikor) ilişkili vaskülitler • Granümatöz polianjiitis (Wegener Granümatöz) • Mikroskopik polianjiitis • Eozinofilik granümatöz polianjiitis (Churg-Strauss Sendrom) • İmmün kompleks küçük damar vaskülit • Anti glomeruler bazal membran hastalığı • Kriyoglobulinemik vaskülit • IgA vaskülit (Henoch-Schonlein) • Hipokomplementik ürtikeryal vaskülit (anti C1q vaskülit)
Variable (değişken) damar vaskülit	<ul style="list-style-type: none"> • Behçet hastalığı • Cogan sendromu
Tek organ vaskülit	<ul style="list-style-type: none"> • Kütanöz lökositoklastik anjiitis • Kütanöz arterit • Primer santral sinir sistemi vaskülit • İzole aortit • Diğerleri
Sistemik hastalıklarla ilişkili vaskülitler	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus vaskülit • Romatoid vaskülit • Sarkoid vaskülit • Diğerleri
Olası etiyolojilere bağlı vaskülitler	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatit C ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit • Hepatit B ilişkili vaskülit • Sifilis ilişkili aortit • İlaç ilişkili immün kompleks vaskülit • İlaç ilişkili ANCA ilişkili vaskülit

ğine dair ipuçları barındırmakta ve bunların farkında olmak tanı için kolaylıklar sağlamaktadır. Bu klinik durumlardan bazıları şöyledir:

- Tromboemboli için kolaylaştırıcı bir risk faktörü olmamasına rağmen çok sayıda pulmoner infarktın varlığı,
- Pulmoner arter anevrizması (PAA),
- Difüz alveolar hemoraji (DAH),
- Pulmoner hipertansiyonu (PHT) olan bir hastada sistemik inflamasyon bulguları ve subklavian, karotid ve/veya diğer arterlerde tıkanıklık bulguları saptanması,
- Rutin tedaviye dirençli pulmoner nodül, infiltrasyon gibi bulgulara sistemik inflamasyon bulgularının, risk faktörü olmamasına rağmen diğer organlardaki iskemi bulgularının eşlik etmesi.

Sistemik vaskülit şüphesi olan hastalarda ayrıntılı bir anemnez alınmalı, diğer organlara yönelik semptomlar, sistemik inflamasyon bulguları not edilmelidir.

Fizik muayenede deri bulguları, damar traselerindeki üfürümler ve dört koldan ölçülen nabızlar arasında fark olup olmadığı not edilmeli, yapılacak tetkikler sedimantasyon, CRP (C reaktif protein) gibi inflamasyon markerleri, tam idrar tetkiki, kreatinin, otoimmün serolojiyi içermelidir. Farklı vaskülit tanıları ve tanı için yapılacak değerlendirmeler ayrıntılı olarak ilgili bölümlerde tartışılacaktır.

Takayasu Arteriti

“Nabızsızlık hastalığı”, “aortik arch sendromu” olarak da bilinen Takayasu arteriti kronik granümatöz büyük damar vaskülitidir. En sık aort ve dallarını, özellikle subklavian, kommon karotid ve internal karotid arterleri etkilemesine rağmen koroner arter, mezenterik arter, renal arter ve pulmoner arter gibi diğer büyük ve orta çaplı damarları da etkileyebilir. Etkilediği damar duvarında kalınlaşma, stenoz, bazen anevrizmaya yol açar (2).

Dünyada her bölgede ve her ırkta görülebilmektedir, fakat prevalansı Asya’da daha sıktır. TA prevalansı

Batı popülasyonunda 8.4-40/milyon'dur. Türkiye'de ise prevalans milyonda 33 iken, yıllık insidansı ise 3,4/milyon'dur (3,4).

Takayasu arteriti en sık 40 yaş altı kadınları etkilemektedir. Klinikte inflamasyon ve oklüzyon fazları farklı klinik bulgular göstermektedir. İnflamasyon fazı sistemik ve vasküler inflamasyona bağlı nedeni bilinmeyen ateş, konstitüsyonel semptomlar, karotidini, göğüs ve sırt ağrısı gibi semptomlarla prezante olurken; oklüzyon fazı ise aralıklı klaudikasyon, üst ekstremitte arterlerinde üfürüm, azalmış ya da kaybolmuş nabız gibi iskemik semptomlara yol açar. Kırk yaşın altında, açıklanamayan sistemik inflamasyon ve arteriyel oklüzyon bulguları olan hastalarda TA ayırıcı tanıda akılda bulunması gereken hastalıklardandır (5,6).

TA patolojik olarak granümatöz panarterit, adventisyada kalınlaşma ve tunika medyanın hücreli infiltrasyonu ile karakterizedir. Miyofibroblast proliferasyonu intimal hiperplazi ve tunika medya, intimada fibroza dolayısıyla da damar lümeninde daralma, tıkanmaya yol açar (7).

Klinikte TA tanısı için herkes tarafından kabul edilen tanı kriterleri şu anda mevcut değildir, fakat tanı amacı ile en sık kullanılan kriterler 1990 ACR (American college of rheumatology) klasifikasyon kriterleri ve modifiye Ishikawa kriterlerdir (Tablo 2) (8,9).

Takayasu arteritinden şüphelenildiğinde tanı/klasifikasyon kriterlerinde de yer alan damar tutulumlarını göstermek için aorta ve dallarının değerlendirmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme açısından DSA (dijital subtraksiyon anjiyografi) damar lümenini göstermek ve es zamanlı girişime olanak sağladığı için faydalı bir yöntem olmasına rağmen, damar duvarını göstermede yetersiz olduğu, yüksek miktarda radyoaktivite ve kontrast madde maruziyetine sebep olduğu için Takayasu arteriti değerlendirmesi için altın standart olarak görülmemektedir. BT (bilgisayarlı tomografi)/ MRG (manyetik rezonans görüntüleme) anjiyografiler, doppler ultrasonografi ve seçilmiş vakalarda PET (pozitron emisyon tomografi) tanı ve takipte DSA'nın yerini almıştır (10).

Takayasu arteriti pulmoner arter tutulumu ilk defa 1940 yılında gösterilmiştir. Patolojik olarak sistemik arter tutulumuna benzer elastik, medial ve adventisyadaki granümatöz inflamasyona genelde yeni gelişen arterioller ve trombüs formasyonu da eşlik eder (11,12). Hastalık pulmoner damarları ana pulmoner arterden subsegmental dallara kadar etkileyebil-

mekte, etkilediği bölgede daralma, tıkanıklık, damar duvar düzensizlikleri ve dolum defektlerine yol açmaktadır. Ayrıca anevrizma, pulmoner infarkt ya da pulmoner hipertansiyon da görülebilir (13,14). Farklı klinik ve patoloji serilerinde TA hastalarında pulmoner arter tutulumu %14-86 arasında değişmektedir (11,14,15). Bazı çalışmalarda görüntüleme yöntemleri ile pulmoner arter tutulumu saptanan hastaların çoğunda hiç semptom saptanmazken; nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizi gibi nonspesifik semptomların tek ya da bir arada, hastaların yarısından fazlasında görüldüğü seriler de mevcuttur. Tarama sırasında pulmoner vaskülit saptanan hastaların klinikte asemptomatik olması, bulgu veren hastalarda ise semptomların enfeksiyon, malignite vb. durumlarda da görülebilen spesifik olmayan bulgular olması, hastaların geç ya da yanlış tanı almasına yol açabilmektedir (14,16,17).

Pulmoner vaskülit tanısı semptomlar ve laboratuvar bulgularının çoğunlukla spesifik olmaması sebebi ile çoğunlukla radyolojiktir. Tipik BT/ MRI anjiyografi bulgusu pulmoner arter duvar kalınlaşması, düzensizlik ve erken aşamada kontrast tutulumu, ileri aşamalarda ise lümen daralma ve tıkanıklıktır. Bunun yanında pulmoner parankimal değişiklikler, nodul/kavite, plevral efüzyon gibi spesifik olmayan bulgular da görülebilmektedir (18). Akciğer sintigrafisinde de anormal segmental ve/veya segmental olmayan perfüzyon defektleri görülebilir (19,20).

Farklı çalışmalarda TA hastalarının %12'sinde PHT tespit edilmiş. Pulmoner vaskülit olan TA hastalarının yaklaşık yarısında geç bulgu olarak görülmekte olan pulmoner hipertansiyon kötü prognoza sahiptir. Santral siyanoz ve pretibial ödem varlığı genelde PHT ve kalp yetmezliğine ikincil geç bulgular ve genelde uzun süreli pulmoner arter tutulumunu akla getirmelidir, koroner-pulmoner, bronşiyal-pulmoner gibi sistemik-pulmoner şantların varlığı yaygın pulmoner arter tutulumunun göstergesidir (5,13,17,20).

TA pulmoner arter tutulumu sıklıkla diğer damar tutulumlarına eşlik ettiği için hastalık aktivitesi değerlendirilmesine göre tedavi planlanmakta ve çoğunlukla mortalitede artışa yol açmamaktadır. Kortikosteroidler tedavide ilk seçenek olarak uygulanmakta, idame tedavisi olarak ise methotrexate, leflunamid, azathiopirin, anti TNF (tümör nekrozis faktör) ve anti IL6 (interlokin) tedavileri kullanılmaktadır. Antihipertansif tedavi ve antiagregan, statin tedavisi iskemik olayların azaltılması, kardiyovasküler riskin azaltılması için hasta bazında risk ve faydaları düşünülerek

Tablo 2. Sistemik vaskülitler için kalsifikasyon ve/veya tanı kriterleri.

Takayasu Arteriti				
Modifiye Ishikawa kriterleri 2 majör veya 1 majör + 2 minör veya 4 ve üzeri minör kriter	Majör kriterler <ul style="list-style-type: none"> Kırk yaş altında bir aydan uzun süren karakteristik bulgu ve semptomlar Sol mid-subklavian arter tutulumu Sağ mid-subklavian arter tutulumu 	Minör kriterler <ul style="list-style-type: none"> Artmış sedimentasyon hızı Karotid arter hassasiyeti Hipertansiyon Aort regurjitasyonu ve annuloaortik ektazi Pulmoner arter lezyonu Sol mid-kommon karotid arter tutulumu Distal bronkiösefalik lezyon İnen torasik aorta lezyonu Abdominal aorta lezyonu Koroner arter lezyonu 	1990 ACR klasifikasyon kriterleri 3 ve üzerinde kriterin olması destekleyicidir	<ul style="list-style-type: none"> Semptom başlangıç yaşının < 40 yaş olması Ekstremitte klaudikasyonu Brakial arter nabzında azalma Kollar arasında nabız basıncında 10mmHg dan fazla fark olması Subklavian arter ya da aorta üzerinde üfürüm duyulması Anjiyografi bulguları (tüm aorta, primer dallar, üst ve alt ekstremitenin büyük ekstremitte arterlerinde daralma ya da tıkanıklık olması ve bu bulguların ateroskleroz, fibromusküler displazi gibi sebeplerle açıklanmaması)
Behçet hastalığı				
ISG kriterleri Tekrarlayan oral aft (yılda 3 ve daha fazla) ve diğer kriterlerden en az ikisinin pozitif olması	<ul style="list-style-type: none"> Oral aft Genital ülser Papülonoduler lezyonlar Üveit Paterji pozitifliği 	Uluslararası kriterler 4 ve üzeri puanlar tanı için destekleyicidir.	<ul style="list-style-type: none"> Oral aft: 2 puan Göz lezyonları: 2 puan Genital ülser: 2 puan Deri lezyonu: 1 puan Nörolojik tutulum: 1 puan Damar tutulumu: 1 puan Pozitif paterji testi: 1 puan (opsiyonel) 	
Granümatöz Polianjitis*				
2022 Klasifikasyon Kriterleri	Klinik kriterler	Puan	Laboratuvar ve biyopsi Laboratuvar ve biyopsi	Puan
5 ve üzeri puanlar anlamlıdır	<u>Nazal tutulum</u> (kanlı burun akıntısı, septal defect/perforasyon, ülser, konjesyon)	+3	cANCA ve anti pr3 pozitifliği	+5
	<u>Kıkırdak tutulumu</u> (Kulak, burun kıkırdağının inflamasyonu, kaba ses stridor, endobronsiyal tutulum, eğer burun deformitesi)	+2	Görüntüleme pulmoner nodul, kitle ya da kavite varlığı	+2
	<u>Sensorinöral ya da iletim tipi işitme kaybı</u>	+1	Granülom, ektravasküler granümatöz inflamasyon ya da biyopside "dev hücre" varlığı	+2
			Nazal, paranazal sinüslerde efüzyon, inflamasyon, konsolidasyon veya görüntüleme mastoidit varlığı	+1
			Biyopside pausi immüne glomerülonefrit varlığı	+1
			P ANCA ya da anti MPO pozitifliği	-1
			Kanda eozinofil sayısının > 1x10 ⁹ olması	-4

Tablo 2. Sistemik vaskülitler için kalsifikasyon ve/veya tanı kriterleri (devamı).

Mikroskopik polianjiitiz*	Klinik kriterler	Puan	Laboratuvar ve biyopsi	Puan
5 ve üzeri puanlar anlamlıdır.	<u>Nazal tutulum</u> (kanlı burun akıntısı, septal defect/perforasyon, ülser, konjesyon)	-3	p ANCA yada anti MPO pozitifliği	+6
			Akciğer görüntülemesinde fibroz ya da interstisyel akciğer hastalığı	+3
			Biyopside pauci immüne glomerülonefrit varlığı	+3
			c ANCA yada anti pr3 pozitifliği	-1
			Kanda eozinofil sayısının > 1x10 ⁹ olması	-4
Eozinofilik granülatöz Polianjiitiz	Klinik kriterler	Puan	Laboratuvar ve biyopsi	Puan
6 ve üzeri puanlar anlamlıdır.	<u>Obstrüktif hava yolu hastalığı</u>	+3	Kanda eozinofil sayısının > 1x10 ⁹ olması	+5
	<u>Nazal polip</u>	+3	Biyopside ekstrasvasküler eozinofillerden baskın inflamasyonun varlığı	+2
	<u>Mononörit multipleks</u>	+1	c ANCA yada anti pr3 pozitifliği	-3
ISG: International Study Group. *: Bu klasifikasyon kriterleri orta ve küçük damar vaskülitli saptanan ve vaskülit taklitçileri dışlanmış hastalarda uygulanmalıdır.				

planlanmalıdır. Fibrotik faza gecen hastalarda anti inflamatuvar tedaviler faydasız kalmakta ve semptomatik stenotik/anevrizmatik lezyonlara girişimsel yaklaşımlar uygulanmaktadır. Revaskularizasyon işlemi sırasında hastanın inflamasyon evresinde olmaması, uygun immünsüpresif tedavi alıyor olması, işlemin amacına ulaşması açısından önemlidir (21).

TA ilişkili pulmoner arter tutulumu nadir bir tutulum değildir ve hastaların yaklaşık yarısında kötü prognoz göstergesi olan PHT gelişimi ile komplike olmaktadır. Bu sebeplerden TA hastalarında pulmoner arter tutulumunun erken tanısı ve uygun tedavisi önemlidir. Bu hastalarda nefes darlığı, öksürük, hemoptizi gibi spesifik olmayan semptomlar varlığında sık görülen enfeksiyonlar gibi sebeplerin yanında pulmoner tutulum da akılda tutulmalıdır. Artmış inflamatuvar markerlerin varlığı, pulmoner anjiyografide tipik damar ve parankim bulgularının varlığında erken tanı ve tedavi, kötü prognozla seyreden, geri dönüşümsüz fibrotik stenotik lezyonların gelişmesini engellemek açısından önemlidir. Takayasu arterit tanısı olmayan ve pulmoner vaskülit ile başvuran hastalarda ise bu bulgulara eşlik eden sistemik inflamasyon bulguları, nabız kaybı, artmış ya da ekstremitelerde asimetrik kan basıncı, vasküler üfürüm varlığı TA açısından uyarıcı olmalıdır (17,20).

BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı tekrarlayan ataklarla seyreden, etiolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar, primer patolojik lezyonu vaskülit olan, tromboza yatkınlığa yol açan multisistemik bir hastalıktır. Hulusi Behçet, hastalığı ilk tanımlayan ve hastalığa ismini veren kişidir. Laboratuvar ya da görüntülemelerde spesifik bir bulgu olmadığı için tanı temel olarak klinik bulgulara dayanmaktadır ve klinikte tanı için ISG (international study group) kriterleri ya da uluslararası kriterler kullanılmaktadır (Tablo 2). ISG kriterlerine göre tanı için yılda üç veya daha fazla tekrarlayan oral aft varlığı elzemdir ve genital ülser, folikül nodüller lezyonlar, üveit ve paterji test pozitifliğinden ikisinin de varlığı tanı için gereklidir (22,23).

BH dünyada her bölgede görülebilmekle birlikte sıklığı özellikle tarihi "ipek yolu" olarak adlandırılan bölgede yoğunlaşmaktadır. Prevalansı Türkiye'de farklı çalışmalarda 20-420/100.000 olarak bildirilmiştir (24,25).

BH her boyutta ve tipte damarı etkilemektedir ve en son sınıflamada "variable vaskülit" olarak adlandırılmıştır (1). Damar tutulumu hastaların yaklaşık üçte birini etkilemekte, venöz tutulum daha sık gözlenmekle birlikte, arteriyel tutulum da özellikle anevriz-

ma olarak görülebilmektedir (26,27). En sık arteryal tutulum olmasına rağmen pulmoner arter tutulumu hastaların %5'inden azında görülmektedir (28,29).

BH pulmoner tutulumu erkek Behçet hastalarında daha sık görülmektedir. Pulmoner vaskulitin iki temel prezentasyon şekli PAA ve anevrizmanın da eşlik ettiği ya da izole pulmoner arter trombastur (PAT). PAA önceki yayınlarda baskın tutulum olsa da BT anjiyografinin daha ulaşılır olması, yaygın kullanılması sebebi ile PAA'nin erken bulgusu olarak değerlendirilen izole PAT son yayınlarda giderek artan sıklıkta bildirilmiştir (30,31). Pulmoner arter tutulumu, özellikle de PAA BH'da mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir (28).

Behçet hastalığında artmış tromboza yatkınlık vardır ve PAT da bunun bir örneğidir, fakat tromboz bir emboliden ziyade damar duvarındaki inflamasyona ikincil oluşan "in situ tromboz" ve pulmoner arter anevrizması ile aynı klinik, radyolojik bulgulara sahip olması, takipte trombusu olan hastalarda anevrizma geliştiğini gösteren yayınların olması bu iki klinik durumun (PAA ve PAT) aynı patogeneze sonucu oluştukları tezini desteklemektedir (31,32).

Klinikte hemoptizi Behçet hastalarında pulmoner arter tutulumu açısından alarm semptomudur, bunun dışında hastalar öksürük, nefes darlığı, plöretik tarzda göğüs ağrısı ile de başvurabilmekte, bazı hastalarda ateş ilk bulgu olarak görülmektedir. Klinik bulgular iki tutulumda da benzer olmasına rağmen masif hemoptizi PAA olan hastalarda PAT'a göre daha sık görülmektedir. Laboratuvarda artmış akut faz inflamasyon yanıtı mevcuttur (30,31). Pulmoner vaskülitte histopatolojik olarak vasa vazorum çevresinde perivasküler infiltrasyon, intimal kalınlaşma ile elastik laminada dejeneratif değişiklikler ve trombotik okluzyon, rekanalizasyon görülür (28,33).

BH tipik bulguları olmaksızın klinikte PAA ve venöz trombüslerle başvuran hastalarda "Hughes-Stovin sendromu" ya da "inkomplet Behçet hastalığı" olarak bilinen klinik akla gelmelidir. Bu hastalarda tekrarlayan oral aft ve genital ülser olmaz, fakat BH ile benzer vasküler lezyonlarla prezante olurlar (34).

Selektif anjiyografi vasküler hastalıklarda altın standart olmasına rağmen BH ilişkili pulmoner tutulumda bazı kısıtlılıkları vardır. Selektif pulmoner arteriografi kateterizasyon gerektirmekte ve BH pulmoner arter tutulumunda frajil damar duvarı varlığında zararlı olabileceği, parankimal değişiklikleri gösterme şansı olmadığı için ilk tercih değildir. Son gelişmelerle spiral BT anjiyografi ile hem parankim hem

damar lümeni ve duvarı hakkında bilgi edinilebildiği için günlük pratikte tanı için çoğunlukla BT anjiyografi kullanılmaktadır. BH pulmoner tutulumunda BT anjiyografi bulgusu olarak pulmoner anevrizma ya da anevrizmanın eşlik ettiği ya da etmediği pulmoner trombus görülmekte, çoğunlukla bilateral tutulum olmakta ve segmental ve daha büyük dallar, özellikle inferior lobdaki arterler etkilenmektedir. Mevcut vasküler olaylara sıklıkla infarkt, buzlu cam dansiteleri, nodul, mediastinal lenfadenopati ya da plevral patolojiler de eşlik etmektedir (30-32). Bazı hastalarda pulmoner arter tutulumu olmaksızın buzlu cam dansiteleri, nodüler lezyonlar, kavite gibi parankimal bulgular görülmekte, patolojik örneklerde vasküler inflamasyon saptanan bu tutulumlar mikroskopik vasküler tutulumlar olarak değerlendirilmektedir. Bu tutulumlar klinikte daha hafif semptomlarla takip edilmekte ve daha iyi prognozla sonuçlanmaktadır (35,36). Behçet hastalarında görülen bu parankimal bulguları mikroskopik vasküler hastalık olarak değerlendirmeden önce gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu bulgular enfeksiyon ya da malignite gibi etiyojilere de bağlı olabileceği gibi klasik tedaviye cevap vermeyen durumlarda mikroskopik vasküler tutulum akla gelmelidir.

BH pulmoner arter tutulum tedavisinin temeli immünsüpresif tedavidir ve özellikle PAA, antikoagulan tedavi (kanama) açısından risklidir. Yüksek doz steroid ve aylık siklofosamid ile indüksiyon tedavisi planlanmalı, azathiopirin ile de idame tedavisi devam ettirilmelidir. Refrakter vakalarda monoklonal TNF-alfa blokerlerinin (infliximab ve adalimumab) başarılı olarak kullanıldığı vaka serileri de mevcuttur. Kanama riski yüksek olan hastalarda embolizasyon tedavi seçeneklerinden biridir. Cerrahi ya da girişimsel işlem gereken vakalarda ideal olan işlem öncesi immünsüpresif tedavi ile inflamasyonun kontrol altına alınmasıdır. Bu yaklaşım komplikasyonların önlenmesi ve lezyonun yeniden oluşmasını engellemek için gereklidir (37-39).

Pulmoner vaskülit BH için önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Farklı çalışmalarda hastaların %25-50'sinde mortalite görülmektedir ve bu oran PAA saptanan hastalarda daha fazladır (28,31,36). Bir çalışmada tamamı PAA tutulumu olan BH'larının hemoptizi başlangıcından ortalama 10 ay sonra yarısında mortalite görülmüştür (28). Fakat çalışmalarda immünsüpresif tedavi ile anevrizmalarda regresyon ve tamamen düzelme de mümkün görülmektedir. Steroid ve siklofosamid tedavisi uygulanan pulmoner arter tutulumu olan 13 hastayı değerlendiren

çalışmada hastaların takibinde anevrizmaların %76 sının ortalama 21 ay sonra tamamen kaybolduğu ve diğer anevrizmalarda da regresyon olduğu bildirilmiştir. Medikal tedavi sırasında anevrizma iyileşme sürecinde önce anevrizmanın tromboze olduğu ve takiben regrese olduğu gösterilmiştir (40).

Kısacası Behçet hastaları solunum semptomları ile başvurduğunda dikkatle değerlendirilmeli, hemoptizi varlığı pulmoner vaskülit için alarm semptomu olarak kabul edilmelidir. İmmünsüpresif tedavi kullanan hastalar artmış enfeksiyon riski de akılda tutularak, detaylı klinik, inflamasyon markerları (sedimantasyon, CRP, prokalsitonin), görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmeli ve pulmoner arter tutulumu ekarte edilmelidir.

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER

Anti nötrofilik sitoplazmik antikorlar nötrofillerin sitoplazmik granüllerinde ve monositlerin lizozomlarında lokalize antijenlere karşı gelişen oto antikorlardır. ANCA hedefi olan iki majör antijen myeloperoksidaz (MPO) ve proteinaz 3 (PR3)'tür. MPO'ya reaktif olan antikorlar alkol ile fikse edilmiş nötrofillerde perinükleer (p-ANCA) boyanma gösterirken, PR3'e reaktif olan antikorlar sitoplazmik (c-ANCA) boyanmaktadır (41). ANCA ilişkili vaskülitler immün kompleks birikimlerinin olmadığı, temel olarak küçük çaplı damarların (kapiller, venül, arteriol) etkilendiği nekrotizan vaskülitlerdir (1). ANCA varlığının nekrotizan vaskülit patogenezindeki etki mekanizması net olarak anlaşılmamasına rağmen, hayvan modeli ve in vitro çalışmaları nötrofil aktivasyonu ile granümatöz lezyonların gelişmesinde, vasküler inflamasyonda katkısı olduğunu desteklemektedir (42).

ANCA-ilişkili vaskülitler kas-iskelet sistemi, santral/periferik sinir sistemi, deri, göz, kulak, üst-alt solunum yolları, böbrek, kalp gibi sistemik organ tutulumu ile karakterize heterojen bir grup otoimmün hastalıktır ve temel olarak küçük ve orta çaplı damarları etkiler. AIV, bazı örtüşen klinik ve laboratuvar bulguları görülebilse de üç temel klinik-patolojik sendroma gruplandırılır: granümatöz polianjiit (GPA), mikroskopik polianjiit (MPA), ve eozinofilik granümatöz polianjiit (EGPA).

ANCA ilişkili vaskülitler kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülür. Coğrafi olarak ikisi de daha çok beyaz ırkta görülürken, GPA Avrupa'da, MPA Asya'da daha sık rastlanmaktadır. Farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda GPA ve MPA prevalansı sırasıyla 2.3-146 ve 9-94 vaka/milyondur. EGPA daha nadir görülür ve prevalansı 2-22.3 vaka/milyondur (43). Türkiye'nin

kuzeypbatısında sınırlı bir bölgede yapılan çalışmada AIV prevalansı milyonda 69.3 vaka ve yıllık insidansı da milyonda 8.1 vaka olarak saptanmıştır (44).

Klinik pratikte AIV için kullanılan, herkes tarafından kabul edilen tanı kriterleri yoktur, fakat vaskülit taklitçilerinin dışlandığı bir hastada uygun klinik bulgular, ANCA pozitifliği ve/veya patoloji (nekrotizan pauci immün küçük damar vaskülit) bulgularının birlikte olması tanı için gereklidir. 2022 yılında AIV için yayınlanan ACR/EULAR klasifikasyon kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur (45,46).

GPA ya da eski isimlendirme ile "Wegener hastalığı" üst-alt solunum yolları ve böbrek tutulumu basta olmak üzere birçok organı etkiler, patolojik olarak inflamatuvar lezyonlarda vaskülit, granülom ve nekroz görülür. c-ANCA, pr3-ANCA pozitifliği hastaların %90'ından fazlasında mevcuttur (47).

MPA sıklıkla renal (nekrotizan glomerulonefrit) ve pulmoner tutulum ile prezante olur. GPA dan farklı olarak granülom oluşumu beklenmez. ANCA pozitifliği, spesifik olarak da MPO-ANCA pozitifliği ile ilişkilidir ve hastaların %90'ından fazlasında görülür (1,46,48). Diğer AIV'lere göre daha ileri yasta ortaya çıkar, artmış mortalite ile seyredir (49). Alveolar hemoraji ve pulmonorenal sendrom önemli mortalite sebepleridir.

EGPA, "Churg- Strauss sendromu", astım, alerjik rinit ve periferik kanda eozinofil sayısındaki artışla karakterize multisistemik küçük damar vaskülitidir. Organ biyopsilerinde vaskülit, eozinofil infiltrasyonu ve granülom görülür. ANCA pozitifliği diğer AIV'lere göre daha nadirdir, sadece hastaların %30-40'ında pozitifdir ve özellikle pANCA, MPO ANCA ile ilişkilidir. Organ tutulum paterni ANCA pozitif ve negatif hastalarda farklıdır (1).

AIV akciğeri ve solunum yollarını etkileyen majör vaskülitler ve üst ve/veya alt solunum yollarının etkileneceği kliniğin tipik özelliğidir. Pulmoner tutulum sıklığı MPA'da %30-50, EGPA'da %60 (%95 astım da dahil edildiğinde) ve GPA'da %67-85'tir. Farklı akciğer tutulumları değişen klinik öneme ve prognoza sahiptir. DAH ve İAH (interstisyel akciğer hastalığı) artmış mortalite ile ilişkili iken, akciğer nodülleri klinikte semptomsuz olabilir ve taramalar sırasında tespit edilebilir (50-52).

Toraks BT pulmoner tutulum için temel değerlendirme yöntemidir. En sık görülen lezyonlar pulmoner granülomlar (nodül, kavite), pulmoner infiltratlar, pulmoner kapillerit ve İAH olmasına ve tüm AIV'ler-

de görülmesine rağmen bu lezyonların sıklığı GPA, MPA ve EGPA'da değişmektedir (53).

GPA hastalarının tanı anında yaklaşık yarısında akciğer tutulumu görülürken, hastalık seyri boyunca bu oran %85'e ulaşmaktadır, bu tutulumlar sıklıkla pulmoner granüloamatöz lezyonlar, kavite, pulmoner infiltratlar, alveolar hemoraji, trakeobronşiyal inflamasyon şeklindedir (47).

GPA'da görülen pulmoner nodüller tek ya da çoklu olabilmekte, boyutları 0.5-10 cm arasında değişmektedir ve hastaların yaklaşık yarısında santral nekroza ikincil kavite gelişir. Nodüller asemptomatik olup görüntülemelerde saptanabildiği gibi öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi ile de prezante olabilmektedir. Bu hastalarda semptomdan bağımsız olarak görüntüleme yöntemleri ile (direk grafi ve BT) akciğer bulgularının değerlendirilmesi faydalıdır (54). AIV hastalarında tanı sırasında akciğer nodülleri, kitleleri için enfeksiyon/malignite ayrımı yapmak bazen zor olmakta, takipte de immünsüpresif tedavi altında gelişen pulmoner nodüller, kaviter lezyonlarda, hastalık aktivitesinin yanında enfeksiyon komplikasyonu akılda bulundurulmalıdır. Özellikle kaviter lezyonların aspergillus ile enfekte olması mantar topu gelişimine ve hemoptiziye de yol açabilir. Dolayısıyla hem tanı anı hem de takipte akciğerdeki nodüller/kaviter lezyonların ayırıcı tanısı için zaman zaman cerrahi ya da transbronşiyal biyopsiler gerekmektedir. Patolojik olarak nodül biyopsilerinde nötrofilik mikroabseler, fibrinoid nekroz, dev hücreler ve palize oluşturan histiyositlerin oluşturduğu "jeografik nekroz" görülür. Ayrıca vaskülit, granülom formasyonu ve vasküler lümeninde tromboz ve fibrotik tıkanma da görülebilir (47,55). Transbronşiyal biyopsiler alınan materyalin küçük olması sebebi ile GPA tanısını koymakta yetersiz kalabilse de tanıyı destekleyen bulgular ve malignite gibi ek patolojileri dışlamak açısından faydalıdır (55).

GPA hastalarının yaklaşık yarısından fazlasında hava yolu tutulumu saptanmakta, inflamasyon trakeobronşiyal yapının herhangi bir alanında görülebilmektedir, bu tutulum MPA ve EGPA'da ise nadirdir (54). Trakeobronşiyal sistemdeki inflamasyon mukozada ödem, eritem, kalınlaşma ve granülitteye (frajil mukozaya) ve fokal, segmental ülserlere yol açmaktadır. İnflamasyon ve fibrozis kıkırdağı etkilediğinde darlığa ve tıkanıklığa yol açabilir ve genelde bu aşamada semptom oluşur. Subglottik stenoz GPA için tipik bir klinik tablodur ve farklı çalışmalarda GPA hastalarının %10-50'sinde saptanmıştır (55,56). Subglottik

stenoz hızlı geliştiğinde hayatı tehdit edebilen semptomlara yol açabilir. Subglottik stenoz gibi, trakeanın ve bronşun farklı bölgelerinde de benzer tutulumlar ve stenoz görülebilir. Klinikte bu tutulumlar tutulumun yeri ve şiddetine göre hafif semptomlardan öksürük, stridor, nefes darlığı gibi daha ciddi semptomlara kadar değişen bir spektrum ile prezante olabilir. Tanı için solunum fonksiyon testleri (inspirasyon, ekspirasyon akım ölçümleri), bronkoskopi, trakeal BT kullanılır. Ülsere alanlardan alınan biyopsilerde genelde spesifik olmayan inflamasyon ve ülserasyon saptanır, vaskülitin bu biyopsilerde görülme olasılığı düşüktür. Endoskopik yöntemler (bronkoskopi, laringoskopi) mukozal ülserlerin ve stenozların görülmesi, eş zamanlı tedavi edilmesi amacı ile temel yöntemdir (52,57). Her ne kadar subglottik stenoz GPA'nın tipik özelliği olsa da bu hastalarda tek klinik bulgu olması oldukça nadirdir ve GPA tanısı için diğer tutulumlar, pozitif biyopsi ve ANCA testi ile desteklenmelidir (55,57).

MPA'da görülen akciğer tutulumu en sık kapilleritise ikincil gelişen alveolar hemoraji (AH)'dir, fakat İAH bulguları ve pulmoner opasiteler de bu hastalarda görülmektedir (48).

AIV tablosunda gelişen alveolar hemorajide temel histopatolojik bulgu pulmoner kapilleritidir. İnterstitiyumda nötrofil birikimleri ve alveolar, kapiller damar duvarında fibrinoid nekroz ve lökositoklasis sonucunda alveolar kapiller bütünlük bozulur ve alveolar boşluğa eritrosit ekstrasvazasyonu olur, buna sekonder gaz difüzyonu bozulur (58). DAH akut gelişen nefes darlığı ve hemoptizi ile prezante olur. Anemi, hipoksemi ve toraks görüntülemelerinde bilateral pulmoner infiltratlar ile karakterize, BAL'da aktif kanama ya da en az %20 ve üzeri hemosiderin yüklü makrofaj varlığının tespiti ile tanısı doğrulanan klinik durumdur. Tedavi edilmediğinde hastaların yarısından fazlasında solunum desteği ihtiyacı saptanmıştır. DAH tek başına olabileceği gibi pulmono-renal sendromun bir parçası olarak da görülebilir. DAH ayırıcı tanısında enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, neoplastik hastalıklar, konnektif doku hastalıkları, ilaçlara bağlı toksisiteye sekonder gibi sebepler de akılda bulundurulmalıdır (50,58). DAH, AIV akciğer tutulumunun önemli ve mortal seyrebilen bir formudur, sıklıkla GPA ve MPA kliniğinde, hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. EGPA hastalarında ise daha nadir bir klinik bulgudur, hastaların sadece %4'ünde görülmektedir ve alveolar boşlukta nötrofillerin yanı sıra artmış eozinofil mevcuttur (50,59-62).

Özellikle MPO (+) ANCA ilişkili vaskülitlerde, MPA'da interstisyel akciğer hastalığı giderek artan sıklıkta literatürde tanımlanan bir akciğer tutulumudur. Çoğunlukla İAH tutulumu UIP (olağan interstisyel pnömoni) şeklinde prezante olurken bir başka tutulum şekli de NSİP (non -spesifik interstisyel pnömoni) olarak tanımlanmıştır. UIP paterninde tutulum saptanan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (48,51,63).

İAH çoğunlukla MPO ANCA ile ilişkilidir, diğer ANCA alt tipleri ile nadiren birliktelik saptanmıştır (42,53,63). Klinikte hastalar eforla olan ilerleyici nefes darlığı, öksürük gibi bulgularla başvurmaktadır. Radyolojik olarak bal peteği görünümü, retiküler intralobüler opasiteler, traksiyon bronşektazi ile buzlu cam alanları saptanmaktadır. Pulmoner fonksiyon testlerinde restriktif bulgular vardır ve akciğer volümünde azalma ile birliktedir, DLCO'da difüzyonda azalma mevcuttur. MPO pozitif İAH'ta patolojik incelemelerde arteriollerde vaskülit nadiren saptanmakta, çoğunlukla klasik UIP bulguları görülmektedir (64,65). İAH tutulumu olan MPA hastalarının yanı sıra MPA tanısı için gerekli organ tutulumu ve destekler bulguları olmayan, fakat İAH saptanıp tanı anında ya da takipte MPO pozitif saptanan hastalar da mevcuttur, bu hastaların klinik, radyolojik, patolojik değerlendirmeleri MPO negatif olan hastalarla benzerdir ve bu hastaların yaklaşık dörtte birinde takipte MPA kliniği gelişmektedir, MPO pozitif İAH saptanıp immünsüpresif tedavi almamak bu hastalarda MPA gelişimi için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (65,66).

Astım EGPA'nin klasik klinik özelliğidir ve neredeyse tüm EGPA hastalarında görülür ve nadiren EGPA tanısından önceki ya da sonraki altı ay içinde tanı alan hastalar olsa da çoğunlukla EGPA tanısı alındığında hastalarda ortalama 10 yıllık astım öyküsü mevcuttur (67,68). EGPA tanısı alan hastaların astım semptom kontrolü için yarısında steroid tedavisi kullanıldığı ve vaskülit öncesi astım alevlenmesinin, steroid ihtiyacının arttığı saptanmıştır (68). Bu hastaların çoğunda vaskülit tedavisine rağmen tanıdan sonraki aylar ve yıllarda astım ciddiyetinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir (69).

EGPA tanı sırasında çoğu hastada azalan sıklıkla eforla nefes darlığı, öksürük, balgam, göğüs ağrısı ve hemoptizi görülmektedir (69). EGPA hasta BT'lerinde buzlu cam alanları, bronşiyal duvar kalınlaşması, interlobüler septal kalınlaşma ve plevral, perikardiyal efüzyon görülebilir. Bronş duvar değişiklikleri uzun

sureli ve daha ağır astım öyküsü olan hastalarda daha belirgindir (67,70). BAL'da ise bronşiyal mukozanın yaygın inflamasyonu, mukus sekresyonu ve artmış eozinofil yüzdesi saptanır. Solunum fonksiyon testlerinde astım ilişkili bronkodilatör tedaviye cevap veren obstrüksiyon bulguları ile normal ya da artmış difüzyon (DLCO ile) saptanabilir.

EGPA hastalarının %5-9'unda pulmoner nodül ve nodül patolojisinde eozinofilik nekroz görülür, bu hastalarda en sık saptanan BT bulgusu ise pulmoner infiltratlardır, yaklaşık hastaların üçte birinde görülür (67,69).

AIV hastalarında hastalığa bağlı akciğer tutulumu, tedavi ilişkili enfeksiyon/malignite yanı sıra artmış venöz tromboemboli gösterilmiştir. En sık derin ven trombozu görülsede pulmoner tromboemboli de bu hastalarda artmıştır. Her ne kadar inflamatuvar hastalıklarda artmış tromboza yatkınlık bilinen bir komplikasyon olsa da AIV hastalarında bu daha belirgin görülmektedir (71).

AIV tedavisi için ciddi organ tutulumu olan, hayatı tehdit eden durumlarda MPA ve GPA hastalarında pulse steroid tedavisi ile siklofosfamid ya da rituksimab ile remisyona indüksiyon tedavisi yapılmalı takiben remisyona sağlanan hastalarda Rituksimab ya da Azatiopirin ile idame tedavisine geçilmelidir. Organ tehdidi olmayan, hayati tehlikesi olmayan hastalarda ise steroidin rituksimab ile kombinasyonu indüksiyon tedavisi olarak uygulanır, seçilmiş hastalarda metotrexate ya da mikofenolat mofetil de düşünülebilir (72,73).

Her ne kadar organ tehdidi olmayan alt solunum yolu tutulumu olan GPA hastaları Metotrexat tedavisinden fayda görseler de nodül, kavite ve infiltrasyonu olan GPA hastalarında Metotrexat'ın siklofosfamide göre geç remisyona indüksiyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (74). Rituksimab'ın granüloamatöz lezyonlar üzerine olan etkisi ile ilgili farklı çalışmalarda karşıt sonuçlar mevcuttur: Bazı çalışmalarda granüloamatöz lezyonların rituksimab tedavisine refrakter olabileceği söylenmesine rağmen diğer çalışmalarda siklofosfamid/ metotrexat refrakter granüloamatöz lezyonların rituksimab ile tedavi edildiği bildirilmiştir (74,75). RAVE çalışmasında da AIV hastalarında rituksimab tedavisinin siklofosfamid kadar etkili olduğu gösterilmiştir, bu çalışmada DAH kliniği olan hastalarda da benzer tedavi cevapları gösterilmiştir (76). DAH için rutin tedavilere ek olarak, klinikte kullanımı konusunda soru işaretleri olan bir yöntem de plazmaferezdir ve

bu tedavi ile ilgili son çalışmalarda plazmaferezin rutin kullanımını destekler bulgu saptanmamıştır. PEXIVAS çalışmasında plazmaferezin alveolar kanaması olan hastaları da içeren geniş bir grup hastada kullanıldığında son dönem böbrek yetmezliği ve mortalite açısından fark yaratmadığı gösterilmiş, bir başka meta analizde ise 12. ayda plazmaferez uygulanan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği riskinin daha az olduğu gösterilmiştir (77,78). AIV seyrinde DAH için plazmaferezin faydalı olduğu ve rutin kullanımının desteklendiğine dair veri bulunmamaktadır. Güncel tedavi rehberleri de AIV alveolar hemoraji için plazmaferez önermezken, seçilmiş vakalarda artmış enfeksiyon riski de düşünülerek aktif glomerulonefriti olan, renal yetmezlik açısından yüksek riskli hastalarda remisyon indüksiyon tedavi seçeneği olarak rutin tedaviye eklenebileceğini, rutin tedaviye cevap vermeyen vakalarda da kurtarma tedavisi olarak gündeme gelebileceğini vurgulamaktadır (50,72,73).

EGPA için organ tehdidi olmayan hastalarda tek başına steroid tedavisi önerilirken, bu hastalarda refrakter bulgular olması ya da relaps durumunda IL5 inhibitörü mepozilumab tedavisi önerilmektedir. Organ/hayati tehdidi olan hastalarda steroid ve siklofosamid, alternatif olarak da rituksimab remisyon indüksiyonu için seçilecek tedavilerdir (72).

Sonuç olarak; sistemik vaskitlerin seyrinde pulmoner tutulum farklı vaskülitlerde sıklığı değişmekle birlikte klinikte her zaman akılda tutulmalıdır. Vaskülitlerin solunum yollarını etkilemesi yanında, immünsüpresif tedaviler altında enfeksiyon/ malignite gibi komplikasyon gelişimi açısından da sıklıkla akciğer, değerlendirilmesi gereken temel organlardan biridir. Bu açıdan hekimlerin gerek ilk bulgu olarak geliştiğinde gerekse tanıli hastalarda pulmoner bulgular geliştiğinde ayırıcı tanıda vaskülit akılda bulundurmaları, hastaların tanı ve tedavisinde gecikme olmadan uygun yaklaşım açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
- Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Tomasson G, et al. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1329-34.
- Saritas F, Donmez S, Direskeneli H, Pamuk ON. The epidemiology of Takayasu arteritis: a hospital-based study from northwestern part of Turkey. *Rheumatol Int.* 2016;36(7):911-6.
- Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad A.J. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2022; 18: 22-34.
- Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, Ozbalkan Z, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52):S59-64.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):919-29.
- Nasu T. Pathology of pulseless disease. A systematic study and critical review of twenty-one autopsy cases reported in Japan. *Angiology.* 1963;14:225-42.
- Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S141-7.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1129-34.
- Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):793-801.
- Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:11-7.
- Vaideswar P, Deshpande JR. Pathology of Takayasu arteritis: A brief review. *Ann Pediatr Cardiol.* 2013;6(1):52-8.
- Sharma BK, Jain S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol.* 1998;66 Suppl 1:S85-90; discussion S1.
- Lupi E, Sanchez G, Horwitz S, Gutierrez E. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Chest.* 1975;67:69-74.
- Sharma S, Kamalakar T, Rajani M, Talwar KK, et al. The incidence and patterns of pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Clin Radiol.* 1990;42(3):177-81.
- Karadag B, Kilic H, Duman D, Ongen Z, et al. Takayasu disease with prominent pulmonary artery involvement: confusion with pulmonary disease leading to delayed diagnosis. *Mod Rheumatol.* 2008;18(5):507-10.
- Yang J, Peng M, Shi J, Zheng W, et al. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis: diagnosis before pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):225.
- Yazici A, Kaymaz-Tahra S, Ozdemir Isik O, Kara M, et al. The prevalence of non-vascular pulmonary manifestations in Takayasu's Arteritis patients: A Retrospective multi-centred Turkish cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2022;51:304-8.
- Umehara I, Shibuya H, Nakagawa T, Numano F. Comprehensive analysis of perfusion scintigraphy in Takayasu's arteritis. *Clin Nucl Med.* 1991;16(5):352-7.
- Toledano K, Guralnik L, Lorber A, Ofer A, et al. Pulmonary arteries involvement in Takayasu's arteritis: two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:461-70.
- Saadoun D, Bura-Riviere A, Comarmond C, Lambert M, et al. French recommendations for the management of Takayasu's arteritis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(Suppl 3):311.
- Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.* 1990;335:1078-80.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's D. The International Criteria for Behcet's

- Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):338-47.*
24. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, et al. Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol. 2004;22(4 Suppl 34):S53-5.*
 25. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gul A, et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol. 2003;42: 803-6.*
 26. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, Balkar A, et al. Behcet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (Baltimore). 2015;94(6):e494.*
 27. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, et al. Vascular involvement in Behcet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford). 2014;53(11):2018-22.*
 28. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol. 1994;33(1):48-51.*
 29. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *Am J Med. 2004;117(11):867-70.*
 30. Eroglu DS, Torgutalp M, Baysal S, Colaklar A, et al. Clinical characteristics of pulmonary artery involvement in patients with Behcet's syndrome: single-centre experience of 61 patients. *Clin Rheumatol. 2021;40(10):4127-34.*
 31. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behcet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore). 2012;91(1):35-48.*
 32. Seyahi E, Yazici H. Behcet's syndrome: pulmonary vascular disease. *Curr Opin Rheumatol. 2015;27(1):18-23.*
 33. Slavin RE, de Groot WJ. Pathology of the lung in Behcet's disease. *Case report and review of the literature. Am J Surg Pathol. 1981;5(8):779-88.*
 34. Khalid U, Saleem T. Hughes-Stovin syndrome. *Orphanet J Rare Dis. 2011;6:15.*
 35. Uzun O, Erkan L, Akpolat I, Findik S, et al. Pulmonary involvement in Behcet's disease. *Respiration. 2008;75(3):310-21.*
 36. Zhang X, Dai H, Ma Z, Yang Y, et al. Pulmonary involvement in patients with Behcet's disease: report of 15 cases. *Clin Respir J. 2015;9(4):414-22.*
 37. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis. 2018;77(6):808-18.*
 38. Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, et al. Efficacy of TNF-alpha inhibitors for refractory vascular Behcet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis. 2020;23(2):256-61.*
 39. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behcet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol. 2018;197:54-9.*
 40. Tunaci M, Ozkorkmaz B, Tunaci A, Gul A, et al. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behcet's disease. *AJR Am J Roentgenol. 1999;172:729-33.*
 41. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med. 1988;318(25):1651-7.*
 42. Alba MA, Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-Associated Pulmonary Vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med. 2018;39(4):413-24.*
 43. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):71.*
 44. Pamuk ON, Donmez S, Calayir GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol. 2016;35(8):2063-71.*
 45. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis. 2022;81(3):309-14.*
 46. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis. 2022;81(3):315-20.*
 47. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med. 1992;116(6):488-98.*
 48. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, Herrmann K, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford). 2016;55(1):71-9.*
 49. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM. 2005;98(2):97-111.*
 50. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1467-76.*
 51. Maillet T, Goletto T, Beltramo G, Dupuy H, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor. *J Autoimmun. 2020;106:102338.*
 52. Sacoto G, Boukhlal S, Specks U, Flores-Suarez LF, et al. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med. 2020;49(3):104039.*
 53. Zhou P, Li Z, Gao L, Que C, et al. Pulmonary involvement of ANCA-associated vasculitis in adult Chinese patients. *BMC Pulm Med. 2022;22(1):35.*
 54. Cordier JF, Valeyre D, Guillemin L, Loire R, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest. 1990;97(4):906-12.*
 55. Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(2 Pt 1):522-6.*
 56. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, Hoffman GS, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum. 1996;39(10):1754-60.*

57. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, et al. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(4):755-75, vi.
58. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest.* 2010;137(5):1164-71.
59. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev.* 2010;9(12):812-9.
60. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1166-9.
61. Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(4):471-81.
62. Quadrelli S, Dubinsky D, Solis M, Yucra D, et al. Immune diffuse alveolar hemorrhage: Clinical presentation and outcome. *Respir Med.* 2017;129:59-62.
63. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med.* 2015;9(Suppl 1):51-6.
64. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology.* 2004;9(2):190-6.
65. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, Mukai Y, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2013;107(4):608-15.
66. Hozumi H, Oyama Y, Yasui H, Suzuki Y, et al. Clinical significance of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody in idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199659.
67. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270-81.
68. Berti A, Volcheck GW, Cornec D, Smyth RJ, et al. Severe/uncontrolled asthma and overall survival in atopic patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med.* 2018;142:66-72.
69. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J.* 2016;48(5):1429-41.
70. Nakamoto K, Saraya T, Ogawa Y, Ishii H, et al. Comparison of findings on thoracic computed tomography with the severity and duration of bronchial asthma in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med.* 2018;139:101-5.
71. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Gadhiya KP, Lnu K, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis: a metaanalysis and metaregression. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2843-53.
72. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023.
73. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-83.
74. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2461-9.
75. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2017-23.
76. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.
77. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e064604.
78. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.