

6. Romatoid Artrit, Bağ Doku Hastalıkları ve Akciğer

Uzm. Dr. Mehmet Akif BALTACI, Uzm. Dr. Emine Gözde AYDEMİR GÜLÖKSÜZ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Romatoid artrit (RA) başta olmak üzere bağ doku hastalıklarında akciğer tutulumu yaygın bir bulgudur. Akciğer bulguları, romatolojik hastalıklarda hem mortalitenin hem de morbiditenin başta gelen nedenlerindedir. Bu nedenle erken dönemde tanınmaları ve tedavileri büyük önem taşımaktadır. Akciğer tutulumunun sıklığı, tipi ve seyri altta yatan bağ doku hastalığına göre çeşitlilik göstermektedir. Akciğer tutulumunun tanısı, sıklıkla romatolojik hastalık tanısı ile eş zamanlı ya da romatolojik hastalığın ilerleyen dönemlerinde koyulmakla birlikte nadiren akciğer tutulumuna bağlı bulgular hastalığın ilk bulguları olarak da karşımıza çıkabilir. Bu nedenle romatolojik hastalıklarda yapılması gereken ayrıntılı değerlendirme gibi, solunum semptomları olan hastalarda da başta bağ doku hastalıkları olmak üzere romatolojik hastalıklar ile ilgili ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır.

Romatoid artrit (RA), sistemik otoimmün bir hastalık olup simetrik periferel poliaritiküler tutulum ile seyreder. Hastalığın etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, hastalık seyrinde kontrol altına alınamayan inflamasyon eklem yıkımının yanı sıra diğer sistemik bulgularla da ilişkilidir. Artmış kardiyovasküler hastalık riski, hızlanmış osteoporoz ve başta lenfoma olmak üzere bazı kanser tiplerinin sıklığında artış RA hastalarında karşılaşılabilen durumlardır. RA hastalarında eklem dışı kas-iskelet sistemi bulguları ve kas-iskelet sistemi dışı bulguların sıklığı %40'lar düzeyindedir (1-4). Kas-iskelet sistemi dışı tutulumların başlıcaları akciğer başta olmak üzere cilt, göz, kalp, böbrek, salgı bezleri, santral ve periferel sinir sistemini içerir. Ekstra-artiküler hastalık gelişimi açısından risk faktörleri arasında hasta yaşı, hastalık süresi, romatoid faktör (RF) ve/veya anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği olması, human leukocyte antigen (HLA) DRB1 "ortak epitop" allellerine sahip

olmak ve sigara içiciliği sayılabilir (2,5-7). Ekstra-artiküler tutulum olması, RA'da hastalık Őiddetinin bir göstergesidir ve artmış morbidite ve prematür mortalite ile ilişkilidir (8,9).

RA'da akciğerlerde plevra tutulumu (rneğin; plörit ve plevral efüzyon) ve parankim tutulumu (rneğin; interstisyel fibrozis, pulmoner nodüller, bronşiyolitiz obliterans ve organize pnömoni) görülebilir. Ayrıca, RA tedavisinde kullanılan birçok ajan, direk pulmoner toksisite (rneğin; metotreksat, leflunomid, anti tumor necrosis factor (TNF) ajanlar ve diğer biyolojik tedavi ajanları) ya da immünsüpresyona sekonder enfeksiyöz komplikasyonların bir sonucu olarak (rneğin; glukokortikoidler ve antisitokin ajanlar) akciğer bulgularına neden olabilir. Bazı çalışmalarda ise RA hastalarında artmış venöz tromboemboli riski ile ilişkili olarak pulmoner emboli riskinde de artış olduğu gösterilmiştir (10-12).

RA'DA RESPIRATUAR HASTALIK

1. İnterstisyel Hastalık

1.1. İnterstisyel pnömoni/fibrozis (RA-İAH)

- Olağan interstisyel pnömoni (OİP)
- Organize pnömoni (OP)
- Non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP)
- Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP)
- Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)
- Plöro-parankimal fibroelastozis (PPFE)
- Karışık morfoloji

1.2. Pulmoner nodüller

1.3. Romatoid pnömokonyozlar (Caplan Sendromu)

1.4. Apikal fibrobüllöz hastalık

2. Hava Yolu

- Kriko-aritenoid artrit/santral hava yolu obstrüksiyonu
- Obliteratif bronşiyolit
- Bronşiektazi
- Foliküler bronşiyolit
- Kronik küçük hava yolu obstrüksiyonu

3. Plevral

- Plörit
- Plevral efüzyon
- Plevral kalınlaşma
- Tuzaklanmış akciğer

4. Göğüs Kafesi Tutulumu

5. Pulmoner Vasküler

- Pulmoner hipertansiyon
- Vaskülit

6. Diğer

- Enfeksiyonlar
- İlaç ilişkili
- Venöz trombo-embolik hastalık

Bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilen 1129 RA hastasının katıldığı bir çalışmada akciğer tutulumu %8 olarak raporlanmıştır (4). Romatoid artrit ilişkili respiratuar hastalığın farklı tiplerinin prevalansının hesaplanması oldukça zordur. Çeşitli sınırlılıklara rağmen, RA'da respiratuar hastalığın en sık görülen tipleri interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve plevral hastalıktır.

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Romatoid artritte en sık görülen histopatolojik/radyolojik İAH grupları, olağan interstisyel pnömoni (OİP) ve non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP)'dir (13-19). Akciğer grafisinde retiküler, kistik ve/veya nodüler dansitelerin saptanması İAH için spesifik olmamakla birlikte RA'da akciğer tutulumunu düşündürmek açısından önemlidir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de saptanan buzlu cam alanları ön planda inflamasyonun varlığına işaret eder. Retiküler/retikülo-nodüler infiltrasyonlar ve bal peteği ise fibrozisin varlığını düşündürür. Bazı hastalarda bu histopatolojik/radyolojik tiplerin kombinasyonları aynı anda görülebilir.

Romatoid artrit ilişkili İAH sıklıkla asemptomatik başlangıç gösterir. RA ilişkili İAH'ın çalışmalarda bildirilen sıklığı, araştırılan popülasyona ve araştırma tekniğine göre belirgin farklılıklar göstermektedir (20-26). Bir veri tabanı incelemesinde RA ilişkili İAH prevalansı 100.000'de 3.2-6.0, insidansı ise 100.000'de 2.7-3.8 bildirilmiştir (27). Klinik olarak belirgin İAH, RA hastalarının yaklaşık %10-15'inde saptanır (25,28,29). RA ilişkili İAH, erkeklerde kadınlardan daha sık görülür.

Non-Spesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP)

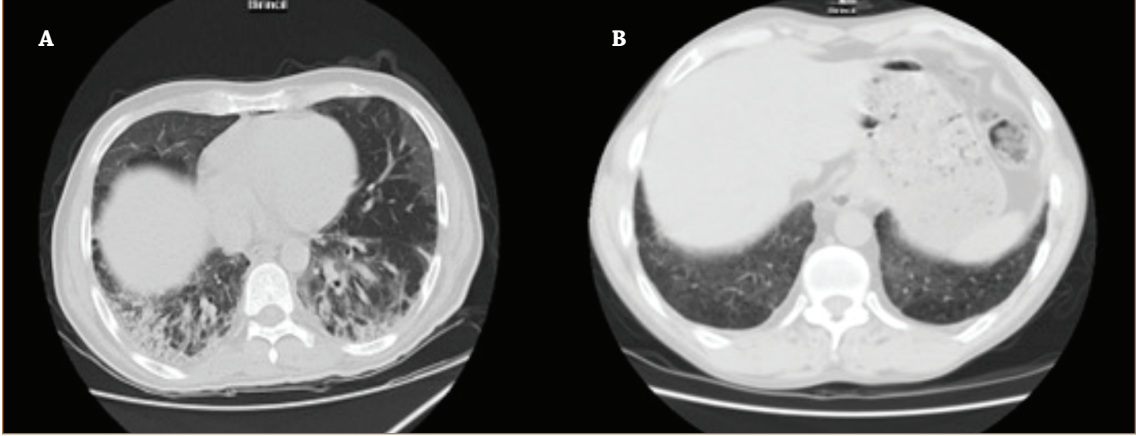
NSİP, kronik tipte bir interstisyel pnömoni (İP)'dir. İdiyopatik olabileceği gibi bağ doku hastalıkları, HIV enfeksiyonu ve çeşitli ilaçlarla da ilişkili olabilir. NSİP, YRBT'de alt loblarda bilateral yamalı veya diffüz buzlu cam alanları ve retiküler dansiteler ile kendini gösterir. Ayrıca, subplevral alanın nispeten korunduğu alanlar ile karakterizedir. Fibrotik ve sellüler olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Fibrotik NSİP, OİP'e benzer şekilde daha kötü seyirlidir. Sellüler NSİP ise, OİP'e daha iyi prognozudur.

NSİP, çoğu bağ doku hastalığında en sık görülen İAH tipidir. Polimiyozit (PM) ve Dermatomyoziti (DM) içeren inflamatuvar miyopatilerde, RA'da, Sjögren Sendromu (SjS)'de ve Sistemik Skleroz (SSc)'de görülebilir (15,17,30-36). NSİP, RA hastalarında OİP'den daha az sıklıkta görülür (17).

Olağan İnterstisyel Pnömoni (OİP)

OİP, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF)'si olan hastalardaki tipik histopatolojik bulgudur (37,38). İPF/OİP, idiyopatik inflamatuvar pnömonilerin en sık karşılaşılan tipidir. YRBT'de subplevral alanlarda ve alt loblarda hakimiyet gösteren retiküler dansiteler, bal peteği alanları ve traksiyon bronşiektazileri ile karakterizedir.

Resim 1A. Non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP) paterninde interstisyel akciğer hastalığı tomografi kesiti, Sjögren Sendromu tanılı hasta (anti Ro/SS-A antikor pozitifliği mevcut, tükürük bezi biyopsisi fokus skoru 2). B. NSİP paterni, Sistemik Skleroz tanılı hastaya ait.



OİP, farklı romatolojik hastalıklarda saptanabilmekle beraber, en sık RA'da karşımıza çıkar. Romatolojik hastalıklardaki OİP paterninin beş yıllık mortalitesi %50'lere varmakta olup, bağ doku hastalıkları ilişkili OİP paterni saptanması bu hastalıklarda kötü prognoza işaret eder.

Organize Pnömoni (OP)

OP, alveolar duvar hasarına bağlı gelişen diffüz interstisyel akciğer hastalığıdır. Tipik olarak periferik infiltratlar, interstisyel inflamasyon ve distal hava yollarında intra-luminal fibrozis ile karakterize bir tablodur. Karakteristik radyolojik bulguları arasında; tek veya iki taraflı, yer değiştirebilen yamalı konsolide alanlar, buzlu cam opasiteleri, nodüller ve halo işareti bulunur. Halo işareti, hilal veya halka şeklindeki daha yoğun konsolidasyon ile çevrili merkezi buzlu cam alanlarıdır.

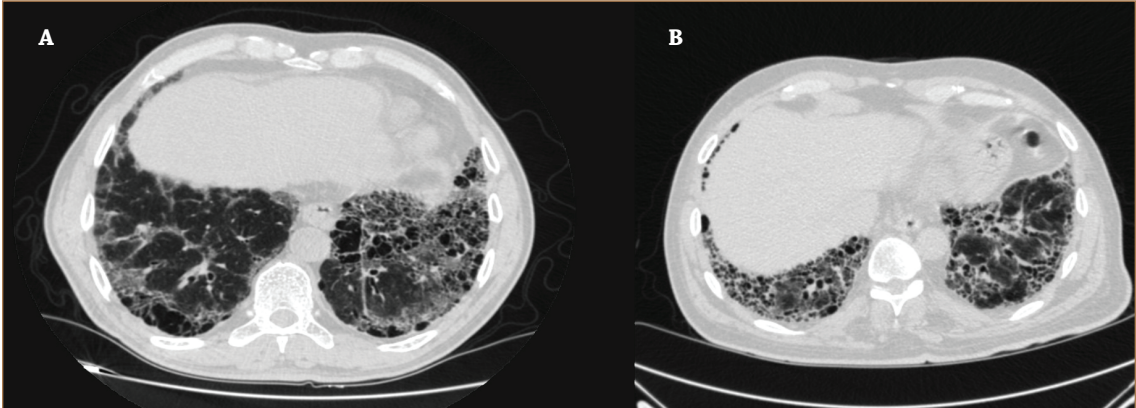
OP, çeşitli romatizmal hastalıklarda görülebilir. Özellikle, otoimmün miyozitlerde ve antisentetaz sendromunda belirgin olan histopatolojik tiptir. Bağ doku hastalığı ilişkili OP'de prognozun, kriptojenik OP'ye karşı daha kötü olduğu bildirilmektedir.

Lenfositik İnterstiyel Pnömoni (LİP)

LİP, erişkinlerdeki interstisyel akciğer hastalıklarının nadir bir tipidir. Histopatolojik olarak interstisyum ve alveolar boşlukların, lenfositler, plazma hücreleri ve diğer lenfo-retiküler elemanlarla infiltrasyonu ile karakterizedir. Radyolojik olarak bilateral diffüz buzlu cam alanları ve ince duvarlı kistler saptanabilir.

LİP, bağ doku hastalıklarından, tipik olarak SjS'de görülmeyle birlikte, RA, SSc ve diğer romatizmal hastalıklarda da saptanabilir.

Resim 2A. Romatoid Artrit tanılı 62 yaşındaki erkek hastada "Olağan İnterstiyel Pnömoni (OİP)" paterninde interstisyel akciğer tutulumu bulguları. B. Olağan interstisyel pnömoni paterninde interstisyel akciğer hastalığı tomografi kesiti.



Deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP)

DİP, sıklıkla sigara ilişkilidir. Ancak nadiren RA hastalarında sigara içimi olmadan bildirilen DİP vakaları mevcuttur (16,39,40).

Plöro-Parankimal Fibroelastozis (PPFE)

PPFE, sıklıkla akciğerin üst loblarını etkileyen bilateral subplevral fibrozis ve plevral kalınlaşmalar ile karakterizedir. RA'da oldukça nadir görülür (41-43).

PULMONER NODÜLLER

Romatoid akciğer nodülleri, RA'ya spesifik tek pulmoner bulgudur. Prevelansı çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, nodül içerisinde kavitasyon ve nodüllerin rüptüre olması bazı komplikasyonlara neden olabilir. Çalışmalarda, bu durumlara bağlı gelişen plevral efüzyon, pnömotoraks, pyopnömotoraks, bronko-plevral fistül, hemoptizi ve enfeksiyon bildirilmiştir. Romatoid akciğer nodülleri genellikle daha uzun süreli hastalığa sahip kişilerde ve eşlik eden subkutan romatoid nodülleri olanlarda daha sık görülür. Romatoid nodüller YRBT'de soliter ya da multiple olabilir. Genellikle subplevral alanlarda ya da interlobuler septa ile ilişki içindedirler. Solid, yarı solid ya da kaviter özellik gösterebilirler. Tipik olarak düzgün sınırlıdır (44,45). Boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir (44). Pulmoner nodüller histolojik olarak RA hastalarında diğer alanlarda olan nodüllere benzer. Santral nekroz içermeleri, epiteloid hücrelerle çevrili olmaları, mononükleer hücre infiltrasyonu ve ilişkili vaskülit nodüllerin histolojik özelliklerindedir (14).

Romatoid nodüle klinik yaklaşımda en önemli basamak bunların akciğer malignitelerinden ayırımıdır. Özellikle sigara içimi olan hastalarda incelemeler dikkatle yapılmalıdır. Boyut artışı gösteren ve 10 mm'den büyük nodüller ileri inceleme gerektirir. Bu hastalarda romatoid nodül-malignite ayırımında 18-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET) önemli bir role sahiptir. Romatoid nodüller, malign lezyonların aksine FDG-PET'de genellikle düşük aktivite gösterirler (44,46).

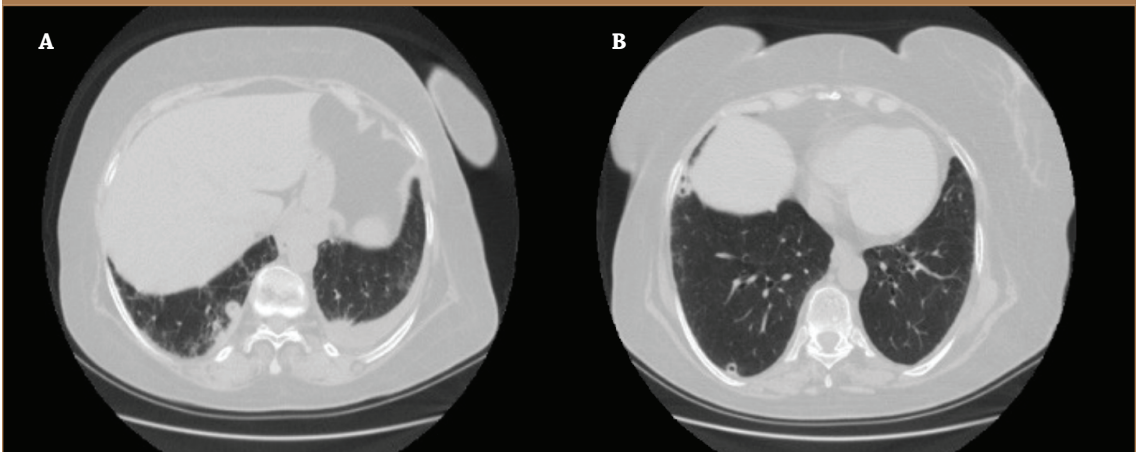
ROMATOİD PNÖMOKONYOZLAR (CAPLAN SENDROMU)

Caplan Sendromu yalnızca hem RA hem de mesleki tozlara (örneğin; kömür, asbest, silika) maruz kalan pnömokonyozlu hastalarda görülür. Bu sendrom, hafif düzeyde hava yolu obstrüksiyonuyla birlikte çok sayıda periferik baziler nodülün hızlı gelişimi ile karakterize bir tablodur (47). Caplan sendromu, ilerleyici masif fibrozis (PMF) gelişimi ile komplike hale gelebilir. Caplan Sendromu'nda nodüller histolojik olarak basit romatoid nodüllere benzer; ancak Caplan nodülleri tipik olarak merkezi nekrotik alanı çevreleyen siyah bir toz tabakasına sahiptir. Polimorfonükleer granulositler, makrofajlar ve dev hücreler gibi inflamatuvar hücreler, toz halkasının dışında bir katman oluşturur (48). Caplan Sendromu olan hastaların çoğunluğu romatoid faktör (RF) pozitifdir (48). Caplan sendromunun etkili bir tedavisi olmamakla birlikte prognozu iyidir.

PLEVRAL HASTALIK

Plevral hastalığa RA hastalarında sık rastlanır ancak genellikle subklinikdir (49). Plevral tutulum, baş-

Resim 3A. Uzun süreli seropozitif romatoid artrit (RF ve Anti-CCP antikorları yüksek titrede pozitif) tanısına sahip 72 yaş kadın hastada romatoid nodül ve plevral tutulumu ait tomografik görüntü. B. Seropozitif romatoid artrit hastasında kaviteleşme eğilimi gösteren akciğer nodüllerinin BT kesitleri.



ta RA ve SLE olmak üzere bağ doku hastalıklarında karşımıza çıkabilen bir bulgudur. RA'da ortaya çıkan plevral hastalık, sıklıkla uzun süreli hastalığa sahip kişilerde olmakla birlikte nadiren eklem semptomlarından önce de ortaya çıkabilir. Plevra tutulumu, erkek RA hastalarında daha sıktır ve hastaların yaklaşık %30'unda romatoid nodüller ve interstisyel akciğer hastalığına eşlik eder. RA'da plevral hastalığın en sık tipi "eksüdatif" plevral efüzyonlardır. RA ilişkili plevral hastalık patogenezinde, plevraya lokalize olan immün-komplekslerin, burada kompleman sistemini aktive ederek endotel hasarına ve artmış kapiller permeabiliteye neden oldukları düşünülmektedir. Sürecin akut ya da kronik oluşuna göre değişen polimorfonükleer veya mononükleer hücre baskınlığı olur ve plevral sıvı karakteristik olarak düşük glukozlu (< 40 mg/dL), düşük pH'lı ($< 7,20$) ve yüksek laktat dehidrogenaz seviyeleri gösteren (> 700 IU/L), eksüda vasfındadır. Efüzyona, plevra yüzeyindeki nodüller eşlik edebilir (50).

RA'da görülen plevral hastalığın daha nadir tipleri arasında; romatoid plevral inflamasyonun neden olduğu kolesterol (şiliform olarak da adlandırılır) efüzyonlar, nekroz ve kavitasyon gelişen bir romatoid nodülün plevral alana açılması ile gelişen bronko-plevral fistül ve sonucunda pnömotoraks ya da hemopnömotoraks sayılabilir. Ayrıca, plevral efüzyonu olan hastalarda artmış ampiyem riski bulunmaktadır (51-53).

Romatoid plörit geliştiğinde en sık rastlanan semptom ve bulgular göğüs ağrısı ve ateştir. Yoğun miktarda plevral efüzyonu olan hastalar dispne tarifleyebilirler. Plevral hastalığa sahip RA hastalarını değerlendirirken öncelikle enfeksiyonları ve neoplazileri dışlamak gerekir. Görüntülemeler ve torasentez ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Diğer Tutulumlar

Romatoid artrit hastalarında hem üst hem de alt hava yolu hastalıkları bildirilmiştir. Hava yolu değişiklikleri RA'da erken dönemde gelişebilir. Çalışmalarda, RA hastalarında hava yolu obstrüksiyonu prevelansının artmış olduğu bildirilmiştir.

RA hastalarında üst hava yolu obstrüksiyonunun ana nedeni "kriko-aritenoid artrit" tir. Daha nadir nedenleri arasında vokal kordlarda ortaya çıkan romatoid nodüller ya da vokal kord paralizisine neden olarak obstrüksiyon oluşturan rekürren larengeal ya da vagus sinirlerinin vaskülit sayılabilir (54-56). Üst hava yolu hastalığı uzun süreli RA tanısına sahip kadınlarda daha sıktır.

Küçük hava yollarının obstrüksiyonu, sigara içiciliği ve RA ilişkili İAH hastalarının karıştırıcı etkisi nedeni ile RA'da prevelansı net olmayan bir durumdur (57).

Obliteratif bronşiyolit (OB), nadir görülen, ölümcül olabilen, membranöz bronşiyollerin ilerleyici konstantrik daralması ile karakterize bir hastalıktır. OB, RA hastalarında sıklıkla kullanılan tedavi ajanları (ilk vakalar D-penisilamin, sonrakiler altın tuzları ve sülfasalazin) ile ilişkili olarak bildirilmekle birlikte tedavisiz hastalarda da bildirilmiş vakalar bulunmaktadır (58,59). OB; kadınlarda, RF pozitiflerde ve eşlik eden Sjögren Sendromu olan hastalarda daha sık bildirilmiştir (41).

Foliküler bronşiyolit (FB), bronş ilişkili lenfoid dokunun lenfoid hiperplazisi olarak tanımlanır. FB, RA'yı da içeren çeşitli romatolojik hastalıklarda görülebilir (60).

Bronşiektazi ve RA arasında ilişki bildirilmiştir. Prevelansı, vaka serilerinde %0-10 arasında değişmekle birlikte YRBT çalışmalarında %30'lara varan oranlarda bildirilmiştir (61).

Apikal fibrobüllöz hastalık, RA hastalarında nadiren bildirilmiştir (62-64).

Venöz trombo-embolik hastalık riski, diğer ilişkili risk faktörleri kontrol edildiğinde dahi RA hastalarında hafif bir artış göstermektedir (11,65). Bir kohort çalışmasında, genel popülasyonla karşılaştırıldığında RA hastalarındaki derin venöz tromboz (DVT) ve pulmoner emboli (PE) riskinin sırasıyla 3.36 ve 2.07 kat artmış olduğu bildirilmiştir (66).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), RA hastalarında oldukça nadirdir. RA'da PAH varlığının altta yatan bir vaskülit ile ilişkili olduğu ya da eş zamanlı ortaya çıkan bir sistemik vaskülitin bulgusu olduğu düşünülür (54,67). Klinik bulgular ve prognoz, idiyoPATİK PAH ile benzerlik gösterir. Ciddi İAH'ın eşlik ettiği hastalarda kronik hipoksemiye bağlı pulmoner hipertansiyon (PH) -Grup 3 PH- gelişimi görülebilir.

İlaç İlişkili Akciğer Hastalığı

Romatoid artritte respiratuar semptomu olan hastaların ayırıcı tanısında ilaç ilişkili akciğer hastalığının değerlendirilmesi önemlidir (68). RA tedavisinde kullanılan ilaçların neden olduğu akciğer bulgularının bilinmesi ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir.

RA ilaçlarının neden olabileceği akciğer ve plevral yan etkiler arasında; interstisyel pnömoni ve fibrozis, obliteratif bronşiyolit, enfeksiyonlar, non-kardiyojenik pulmoner ödem, pulmoner hemoraji ile birlikte pul-

moner-renal sendrom ve bronko-konstriksiyon sayılabilir.

Romatoid Artrit'te kullanılan tedavi ajanları ve ilişkili oldukları pulmoner komplikasyonlar:

Pnömonitis ile ilişkisi bildirilen ajanlar arasında başta methotreksat olmak üzere, leflunomid, sülfasalazin, non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ajanlar, anakinra, azatioprin, siklofosamid, rituksimab, tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri ve tosilizumab.

Fibrozis gelişimi ile ilişkisi bildirilen ajanlar arasında ise methotreksat, geçmiş dönemlerde kullanılan ajanlardan altın tuzları, siklofosamid, azatioprin ve sülfasalazin sayılabilir.

Obliteratif bronşiyolit (OB), sıklıkla günümüzde kullanılmayan ajanlarla ilişkili olarak bildirilmiştir. Bu ajanlar arasında d-penisilamin ve altın tuzları bulunur. Sülfasalazin de ilişkili görülmüştür.

Enfeksiyonlar, TNF inhibitörleri, IL-1 inhibitörleri, methotreksat, glukokortikoidler, siklofosamid, abatacept ve rituksimab kullanılan hastalarda immünsüpresyona sekonder bildirilmiştir.

Non-kardiyojenik pulmoner ödeme neden olduğu bildirilmiş olan ajanlar arasında, NSAİ ajanlar, methotreksat, siklofosamid, rituksimab, tocilizumab, yüksek dozlarda aspirin ve doz aşımı durumunda kolşisin sayılabilir.

Romatoid artrit (RA) hastalarında ilaç ilişkili akciğer hastalığının klinik bulguları çeşitli ve non-spesifiktir. Semptomlar, ilaç başladıktan sonra günler içinde başlayabileceği gibi, ilacın başlanmasından yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Bulgular hızla progrese olabileceği gibi sessiz bir seyir de gösterebilir. İlaç ilişkili akciğer hastalığı, hızlı ilerleyen İAH'a neden olarak solunum yetmezliğine ilerleyebilir. Semptomlar arasında öksürük, dispne, düşük dereceli ateş ve bazen raş sayılabilir. Muayene bulguları bazen tamamen normal olabilir.

İlaç ilişkili akciğer hastalığının tanısı, diğer olası nedenlerin ekartasyonu ile koyulur. Bu nedenle tanısal değerlendirme diğer tüm nedenlerin dışlanmasına yönelik olarak ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Laboratuvar testleri, görüntüleme bulguları, pulmoner fonksiyon testleri, bronkoskopi ve gereği halinde akciğer biyopsisi tanısal değerlendirmede kullanılacak tekniklerdir. Tanıdan önce kalp yetmezliği, enfeksiyonlar, RA ilişkili İAH gibi durumlar titizlikle araştırılarak dışlanmalıdır. Tanıda ayrıca, ilacın baş-

lanmasından sonra semptomların başlangıcına kadar geçen süre, kan ve bronko-alveolar lavaj sıvısındaki eozinofili gibi destekleyici bulgular göz önünde bulundurulmalıdır. İlacın kesilmesi de tanıya katkı sağlayabilir.

BAĞ DOKU HASTALIKLARINDA AKCİĞER BULGULARI

Sjögren Sendromu (SjS) hastalarında akciğer tutulumunun sıklığı farklı çalışmalarda %9-75 arasında bildirilmiştir. Hastaların %10-20'si semptomlar, normal olmayan solunum fonksiyon testleri ve radyografik bulguları ile klinik olarak belirgin akciğer hastalığına sahiptirler (69). Bununla birlikte, çok daha fazla sayıda hasta bronko-alveolar lavaj ve bilgisayarlı tomografi ile saptanabilen akciğer anormalliklerine sahiptir (69,70).

Hava yolları ve interstisyum, SjS'de akciğer hastalığının primer hedefleridir. SjS, büyük ve küçük hava yollarını etkilediği gibi üst solunum yollarını da etkileyebilir. Üst hava yollarında mukozal kuruluk, krutlanma, tekrarlayan enfeksiyonlar, nazal septal perforasyon ve tekrarlayan orta kulak iltihabı şeklinde ortaya çıkan bulgular, alt solunum yolları tutulumunda; hastaların %50 kadarında kuru öksürük şikâyeti ile bulgu verir. Ayrıca, hastaların yaklaşık %20'sinde tekrarlayan bronşiyal ve pulmoner enfeksiyonlar ortaya çıkar. Çalışmalar Sjögren hastalarında obstrüktif hava yolu patolojilerinin oranının artmış olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca, hastaların %40-60'ında bronş hipereaktivitesi bulguları mevcuttur.

Kistik akciğer hastalığı, SjS hastalarının %12-46'sında ince duvarlı akciğer kistlerine rastlanmıştır (71,72). Kistler değişen boyutlarda, sıklıkla multiple, bilateral, orta ve alt akciğer zonlarında lokalize ve diğer pulmoner lezyonlar ile ilişkilidir. Literatürde kistik lezyonların pulmoner amiloidoz, lenfositik interstisyel pnömoni ve lenfoma ile birlikteliği bildirilmiştir. Akciğer kistleri nadiren izole bir durum olarak karşımıza çıkar ve SjS'nun başlangıç bulgusu olabilirler. Hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Kistler, daha ileri yaş hastalarda ve Anti-Ro/SSA antikör pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (72).

İnterstisyel akciğer hastalığı, SjS'nda en sık karşılaşılan pulmoner tutulumdur. SjS ilişkili İAH farklı tiplerde karşımıza çıkabilir. NSIP, OİP, LIP ve OP, SjS'nda karşılaşılan İAH tipleridir. NSIP, en sık karşılaşılan histopatolojik tiptir. LIP ise primer SjS ile en güçlü ilişkisi olan tiptir. LIP, bronş-ilişkili lenfoid doku (BALT) lenfoma için prekürsör olabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Sjögren Sendromu ilişkili İAH, kadınlarda erkeklerden daha sıktır ve başlangıçtaki ortalama yaş 60'tır (73). İAH, primer SjS hastalarında sekonder SjS hastalarından daha sıktır. Primer SjS'nda görülen İAH, sekonder SjS'nda ve/veya diğer romatolojik hastalıklardaki ile karşılaştırıldığında daha hafif seyirlidir (74,75). İAH başlangıcı tipik olarak SjS başlangıcından 5-10 yıl sonradır. Bununla birlikte, akciğer tutulumu SjS tanısından önce de ortaya çıkabilir. Hastalık semptom ve bulguları ise parankim ve hava yolu tutulumunun tipi ve şiddetine bağlıdır.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)'de birçok hasta, hastalıklarının seyri sırasında, pulmoner tutulumlarına sekonder semptomlar geliştirir. SLE'de pulmoner tutulumlar arasında plörit (efüzyonlu ya da efüzyonsuz), pnömonitis, İAH, pulmoner hipertansiyon (PH), büzülen akciğer sendromu [shrinking lung syndrome] ve alveolar hemoraji sayılabilir.

SLE ilişkili plevral hastalıkta, efüzyon tek taraflı ya da bilateral olabilir. Plevral sıvı analizi, normal glukoz ve pH seviyeleriyle, eksüdatiftir. İçerisinde lenfo-mononükleer hücreler baskın olarak saptanabilir. Plevral sıvıda, anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği ve lupus hücreleri tanıya çok az katkıda bulunur ve rutin değerlendirmeleri önerilmez. Bazı durumlarda, SLE plörit ve/veya plöroperikarditi, SLE tanısından önce ortaya çıkabilir. Bu durumlarda tanı koymak güçleşebilir.

SLE hastasında ortaya çıkan respiratuar semptomlar varlığında, enfeksiyonlar dikkatle araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Özellikle tedaviye sekonder immün yetmezliği olan hastalarda enfeksiyonların araştırılması için ileri incelemelere gerek olabilir. Ayrıca anti fosfolipid antikorları pozitif olan hastalarda tromboembolik hastalık riskinin arttığı da göz önüne bulundurulmalıdır.

Diffüz Alveoler Hemoraji Sendromu (DAH), mikrovasküler hasarın bir sonucu olarak pulmoner mikrosirkülasyondan (arteriyoller, alveolar kılcal damarlar ve venüller) kaynaklanan ve alveolar boşluklarda olan yaygın kanamayı ifade eder. Çoğu olguda alveolar kanama, her iki akciğerin birden fazla alanını aynı anda etkiler. Daha nadir olarak, sınırlı bir akciğer alanını etkileyen kanama bir lob veya bir akciğeri tutabilir ve radyolojik bulgular, pnömoniyi taklit edebilir. Hastaların çoğunda alveolar kanama, alveolar septanın nötrofilik infiltrasyonu ile karakterize nekrotizan kapillerit ile ilişkilidir. Alveoler boşluklar taze kan ile dolar. Takip eden günlerde, alveollerde hemosiderin yüklü makrofajlar birikir. DAH'ın kesin tanısı, bron-

koalveoler lavajda hemosiderin yüklü makrofajların gösterilmesi ile konulur.

Altta yatan etiyolojik nedenin ayırıcı tanısı geniş olmakla birlikte, bağ doku hastalıkları arasında en sık SLE ve Antifosfolipid Antikor Sendromu (AFAS)'da karşımıza çıkar. DAH'a neden olan diğer romatolojik hastalıklar arasında ANCA ilişkili vaskülitler, Goodpasture sendromu, mikst bağ dokusu hastalığı sayılabilir. Erken teşhis ve tedavinin zamanında uygulanması, bu tür hastaların prognozunu olumlu yönde etkiler. Aksi halde DAH, mortalitesi yüksek bir tablodur.

Sistemik Skleroz (SSc) 'de pulmoner tutulum, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. SSc'de en sık ortaya çıkan klinik akciğer tutulumları İAH ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'a neden olan pulmoner vasküler hastalıktır. SSc'ye bağlı pulmoner tutulumun patofizyolojisinde; endotel disfonksiyonu, erken inflamatuvar özellikler ve aktive edilmiş miyofibroblastlar tarafından üretilen ekstraselüler matriks bileşenlerinin birikimi sonucu, pulmoner kompliyans ve hacimde azalma ile birlikte akciğer parankiminde fibrozis meydana gelmektedir (76). SSc hastalarında solunum fonksiyon testleri (SFT), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), gerekli durumlarda YRBT, doppler ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu tanısal ve takip amaçlı kullanılmaktadır.

Sistemik skleroz ilişkili İAH prevelansı, incelenen popülasyona ve kullanılan tanı yöntemine bağlı olarak değişmekle birlikte farklı çalışmalarda %26-60 olarak bildirilmiştir. İAH, sıklıkla diffüz kutanöz SSc'nin bir tutulum şekli olmakla birlikte (yaklaşık %50), sınırlı kutanöz tipte de karşılaşılan bir durumdur (yaklaşık %25). İAH, SSc tanısı ile eş zamanlı ya da tanıdan hemen sonra saptanabileceği gibi nadiren cilt tutulumunun başlangıcından yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Çok nadir olarak ise SSc tanısından önce tanı alırlar. SSc ilişkili İAH'da da en sık semptomlar yorgunluk, nefes darlığı ve kuru öksürüktür. SSc'de en sık saptanan İAH alt tipi NSIP'tir. Sonrasında sıklık sırası ile OİP ve plöro-parankimal fibroelastozis görülür.

YRBT, SSc ye bağlı İAH için non-invaziv altın standart tanı yöntemidir. YRBT'de; pulmoner parankim alt zonlarında buzlu cam görünümü, fibrozisin ilerlemesi ile birlikte bal peteği görünümü, traksiyonel bronşektaziler, subplevral fibrozis ve interlobuler septa kalınlaşması görülebilmektedir. SFT ve DLCO ise, SSc ye bağlı pulmoner tutulumunu erkenden

öngörebilen bir tanı yöntemidir. Zorlu vital kapasite (FVC), toplam akciğer hacmi (TLC) ve DLCO düzeylerinde azalma en yaygın bulgulardır.

Pulmoner hipertansiyon, SSc hastalarında gelişebilen ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. PH; kalp yetmezliği ya da İAH'a sekonder gelişebileceği gibi, pulmoner arterin primer etkilenmesi sonucunda da gelişebilir. SSc'de prekapiller PAH prevalansı %10 olarak saptanmıştır (77). Şiddetli PH, genellikle hastalığın sınırlı kütanöz formuna sahip hastalarda ortaya çıkar, ancak pulmoner fibrozis ile birlikte yaygın SSc'li hastalarda da görülebilir. Patolojik değerlendirmede ise, idiyopatik PH'de gözlemlendiği gibi intima fibrozu, media hipertrofisi ve pleksojenik arteriyopatiji gösterir; mononükleer inflamatuvar infiltrasyon saptanabilir.

Tanı sırasında hastaların yaklaşık %22'si asemptomatiktir. İlerleyen dönemlerde nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı, yorgunluk, öksürük semptomları gelişmektedir. PAH şüphesi olan hastalara yapılacak ilk tetkik doppler ekokardiyografidir. Ekokardiyografi bulguları, SFT ve DLCO sonuçları doğrultusunda PAH şüphesi kuvvetli olan hastalarda sağ kalp kataterizasyonu ile pulmoner arter basıncının ölçülmesi gerekmektedir. Hastalar düzenli olarak PH için değerlendirilmedikçe veya senkop, göğüs ağrısı gibi PH'yi doğrudan düşündürülen bulgular olmadıkça, tanı gecikmeler ortaya çıkabilir. Bu nedenle özellikle SSc ve mikst bağ doku hastalığı gibi PH gelişimi riski olan hastalar, PH açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Miks konnektif doku hastalığı 'nda da SSc'de olduğu gibi en sık pulmoner tutulum tipleri İAH ve PH'dur. İAH, olguların %22-66'sında saptanır ve en sık görülen İAH alt tipi NSIP'tir. NSIP paterninden sonra, OIP ve LIP diğer sık görülen İAH paternleridir. Özefageal tutulumla bağlı ortaya çıkan kronik gastrointestinal reflü ile ilişkili aspirasyon pnömonileri ve tekrarlayan enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Plevral tutulum, pulmoner vaskülitler, pulmoner tromboembolizm ve mediastinel lenfadenopati diğer akciğer bulgularıdır.

Mikst bağ doku hastalarının sistematik taramasında PH prevalansı %13.3 olarak bildirilmiştir (78). PH, bu hastalarda ölümün majör nedenidir. Bununla birlikte bu hastalardaki PH prognozu, ortaya çıkan benzer histolojik değişikliklere rağmen diğer bağ doku hastalıklarında görülen PH ile karşılaştırıldığında daha iyidir.

Dermatomyozit (DM)/Polimiyozit (PM) olgularının da yaklaşık yarısında, akciğer tutulumuna rastlanır.

Bu hastalarda ayrıca solunum kaslarının tutulumuna bağlı, solunum yetmezlikleri ve hipoventilasyon meydana gelebilir. Farengial kas güçsüzlüğü nedeniyle aspirasyon pnömonisi görülebilir.

En sık görülen İAH paternleri, NSIP, OIP, OP ve difüz alveoler hasardır. Havayolu anomalileri, plevral patolojiler, pnömomediasten, pnömomotoraks ve PH, eşlik edebilen diğer klinik durumlardandır. En sık görülen fenotipi, İAH, inflamatuvar myopati, artirit veya artralji, mekanik el ve Raynaud fenomeni ile sıklıkla karakterize olan antisentetaz sendromudur. Dermatomyozitin bir alt tipi olan amiyopatik dermatomyozit, hızlı ilerleyen İAH ve diffüz alveoler hasar bulguları ile karakterizedir. Hastalarda altı aylık sağkalım oranı %40 civarında bildirilmiştir.

Otoimmün Özelliklere Sahip İnterstisyel Pnömoni

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanısı konulan vakaların yaklaşık %30'u, bağ doku hastalıklarından kaynaklanmaktadır. Bağ doku hastalıkları tanısı; ACR ve EULAR tarafından yayınlanan tanı ve sınıflandırma kriterleri dikkate alınarak konulmaktadır. İdiyopatik interstisyel pnömoni tanısı konuların hastaların %10-20'sini, bağ doku hastalığı tanı kriterlerini karşılamayan ancak; otoimmün süreci düşündürülen sistemik semptomlar ve serolojik anormallikler taşıyan hasta grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle 2015 yılında Avrupa Solunum Derneği ve Amerikan Toraks Derneği tarafından oluşturulan multidisipliner grup, bu hasta grubunu "Otoimmün Özelliklere Sahip İnterstisyel Pnömoni (IPAF)" olarak adlandırmıştır. Multidisipliner grup tarafından yayınlanan IPAF kriterlerine göre;

1. İAH'ın radyolojik veya histopatolojik kanıtı,
2. İAH'a neden olabilecek diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması,
3. Bağ doku hastalığı kriterlerinin karşılanmaması.

Bu üç kriteri karşılayan hastaların aşağıda yer alan en az iki alandan en az bir özelliği göstermesi gerekmektedir.

Klinik alan:

- Distal dijital çatlak (mekanik el),
- Distal dijital ülser,
- İnflamatuvar artirit veya poliartiküler 60 dakikadan uzun sabah eklem tutukluğu,
- Palmar telenjektazi,
- Raynaud fenomeni,

- Açıklanamayan dijital ödem,
- Dijital ekstansör yüzeylerde açıklanamayan döküntü (Gottron belirtisi).

Serolojik alan:

- ANA \geq 1:320 titre, dağınık, benekli, homojen patern veya
 - a. ANA nükleolar paterni (herhangi bir titre) veya
 - b. ANA sentromer paterni (herhangi bir titre)
- Romatoid faktör (RF) \geq 2 kat normalin üst sınırı
- Anti-CCP
- Anti-dsDNA
- Anti-Ro (SS-A)
- Anti-La (SS-B)
- Anti-ribonükleoprotein
- Anti-Smith
- Anti-topoizomeraz (Scl-70)
- Anti-tRNA sentetaz (Jo-1, PL-7, PL-12; diğerleri: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
- Anti-PM-Scl
- Anti-MDA-5

Morfolojik alan:

1. HRCT ile tespit edilen;

- Spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSIP),
- Organize pnömoni (OP),
- NSIP ve OP,
- Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP).

2. Akciğer biyopsisi ile tespit edilen;

- Spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSIP),
- Organize pnömoni (OP),
- NSIP ve OP,
- Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP),
- Germinal merkezleri olan interstisyel lenfoid agregatları,
- Yaygın lenfoplazmositik infiltrasyon.

3. İnterstisyel pnömoniye ek olarak;

- Açıklanamayan plevral efüzyon veya kalınlaşma,
- Açıklanamayan perikardiyal efüzyon veya kalınlaşma,
- Açıklanamayan intrinsik hava yolu hastalığı (SFT, görüntüleme veya patoloji ile),
- Açıklanamayan pulmoner vaskülopati.

IPAF tedavisine ilişkin randomize kontrollü çalışma ile gösterilen herhangi bir tedavi ajanı bulunmamaktadır. Günümüzde tedavi ile ilişkili veriler yalnızca vaka serileri ile sınırlıdır. Tedavi yaklaşımı olarak pulmoner rehabilitasyon, ihtiyaç varsa uzun süreli oksijen ve semptom olması durumunda gastro özofajial reflü tedavisi önerilmektedir. IPAF hastalığı erken teşhis ve tedavi edilmez ise son dönem akciğer fibrozisine ilerleyebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar IPAF hastalığının idiyopatik pulmoner fibrozis hastalığına göre daha iyi; ancak bağ doku hastalığı ile ilişkili İAH'na göre daha kötü prognozlu olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol.* 2011 Jun;38(6):983-9.
2. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003 Aug;62(8):722-7.
3. Guellec D, Cozien S, Ruysen-Witrand A, Dieudé P, Saraux A. Prevalence and clinical significance of extra-articular manifestations at diagnosis in the ESPOIR cohort with recent-onset arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):409-13.
4. Yan S, Cui Y, Zhang X, Zhang G, Dong G, Feng Y, et al. The incidence of extra-articular manifestations in southern Chinese patients with inflammatory joint diseases. *Int J Rheum Dis.* 2019 Sep;22(9):1686-94.
5. Theander L, Nyhäll-Wählin BM, Nilsson JÅ, Willim M, Jacobsson LTH, Petersson IF, et al. Severe Extraarticular Manifestations in a Community-based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Incidence in Relation to Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol.* 2017 Jul;44(7):981-7.
6. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2776-83.
7. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LTH, Goronzy JJ, Petersson IF, et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):R1386-1393.
8. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Jan;29(1):62-7.
9. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan;48(1):54-8.

10. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Oct;65(10):1600-7.
11. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, Cea-Soriano L, Aviña-Zubieta JA, Zhang Y. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1182-7.
12. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol*. 2019 Jun;46(6):564-71.
13. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2019-27.
14. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(5):770-7.
15. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol*. 1994 Feb;18(2):136-47.
16. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):81-91.
17. Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Fujita J, Yamadori I, Bandoh S, Ishida T, et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005 Dec;26(2):121-5.
18. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48.
19. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676-82.
20. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994 Jan;21(1):33-6.
21. Gilligan DM, O'Connor CM, Ward K, Moloney D, Bresnahan B, FitzGerald MX. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax*. 1990 Aug;45(8):591-6.
22. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 1):528-35.
23. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001 Aug;56(8):622-7.
24. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159-66.
25. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):372-8.
26. Natalini JG, Baker JF, Singh N, Mahajan TD, Roul P, Thiele GM, et al. Autoantibody Seropositivity and Risk for Interstitial Lung Disease in a Prospective Male-Predominant Rheumatoid Arthritis Cohort of U.S. Veterans. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Apr;18(4):598-605.
27. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):218.
28. 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 Nov 1;58(11):2031-8.
29. Samhoury BF, Vassallo R, Achenbach SJ, Kronzer VL, Davis JM, Myasoedova E, et al. Incidence, Risk Factors, and Mortality of Clinical and Subclinical Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Dec;74(12):2042-9.
30. Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, Loire R, Cordier JF. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Oct;158(4):1286-93.
31. Fujita J, Yamadori I, Suemitsu I, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Yamaji Y, et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. *Respir Med*. 1999 Feb;93(2):113-8.
32. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 1;164(7):1182-5.
33. Miki H, Mio T, Nagai S, Hoshino Y, Nagao T, Kitaichi M, et al. Fibroblast contractility: usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2259-64.
34. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15;165(12):1581-6.
35. Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, Tokuda M, Tanimoto Y, Kataoka M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2002 Jul;22(3):89-92.
36. Xu W, Xiao Y, Liu H, Qin M, Zheng W, Shi J. Nonspecific interstitial pneumonia: clinical associations and outcomes. *BMC Pulm Med*. 2014 Nov 7;14:175.
37. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824.
38. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-68.

39. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med.* 1978 Apr 13;298(15):801-9.
40. Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, Myers JL, Tudor R, Cool CD, et al. Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respir Med.* 2013;107(8):1247-52.
41. Lin E, Limper AH, Moua T. Obliterative bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis: analysis of a single-center case series. *BMC Pulm Med.* 2018 Jun 22;18(1):105.
42. Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Johkoh T, Sumikawa H, Nishimoto K, et al. Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PLoS One.* 2017;12(6):e0180283.
43. Carvalho J, Vieira AC, Ferra J, Novais E Bastos H, Caetano Mota P, Melo N, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis in association with Connective Tissue Disease: a new interstitial pneumonia to be aware of. *Acta Reumatol Port.* 2019 Aug 7.
44. Gupta P, Ponzio F, Kramer EL. Fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in pulmonary rheumatoid nodules. *Clin Rheumatol.* 2005 Aug;24(4):402-5.
45. Koslow M, Young JR, Yi ES, Baqir M, Decker PA, Johnson GB, et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol* 2019; 29:1684-92.
46. Bagga S. Rheumatoid lung disease as seen on PET/CT scan. *Clin Nucl Med.* 2007 Sep;32(9):753-4.
47. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993 Feb;7(1):1-16.
48. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Mergert R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). *Eur J Intern Med.* 2010 Jun;21(3):168-72.
49. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Jun;35(6):368-78.
50. Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *Eur J Radiol.* 2015 Oct;84(10):1981-91.
51. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med.* 2011 Jan;40(1 Pt 2):e31-48.
52. Basoglu A, Celik B, Yetim TD. Massive spontaneous hemothorax complicating rheumatoid lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2007 Apr;83(4):1521-3.
53. Jacobs TE, Hollingsworth HM, Nash G. Persistent bilateral effusions and fever in a 48-year-old man. *Chest* 1993; 104: 1597-9.
54. Kelly CA. Rheumatoid arthritis: other rheumatoid lung problems. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993 Feb;7(1):17-29.
55. Pradhan P, Bhardwaj A, Venkatachalam VP. Bilateral Cricorhytenoid Arthritis: A Cause of Recurrent Upper Airway Obstruction in Rheumatoid Arthritis. *Malays J Med Sci.* 2016 May;23(3):89-91.
56. Lawry GV, Finerman ML, Hanafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis Rheum.* 1984 Aug;27(8):873-82.
57. Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, Carter R, Watkin SW, Capell HA, et al. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Chest.* 2003 Oct;124(4):1224-31.
58. Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, Davies RJ, Turner-Warwick M. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med.* 1977 Oct;46(184):427-44.
59. Cannon GW. Antirheumatic drug reactions in the lung. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1993 Feb;7(1):147-71.
60. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology.* 2004 Jun;44(6):585-96.
61. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology.* 1994 Nov;193(2):375-82.
62. Yue CC, Park CH, Kushner I. Apical fibrocavitary lesions of the lung in rheumatoid arthritis. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med.* 1986 Oct;81(4):741-6.
63. Petrie JP, Caughey DE. Bilateral apical fibrobullous disease complicated by bilateral *Aspergillus* mycetomata in rheumatoid arthritis. *N Z Med J.* 1983 Jan 12;96(723):7-8.
64. Strohl KP, Feldman NT, Ingram RH. Apical fibrobullous disease with rheumatoid arthritis. *Chest.* 1979;75(6):739-41.
65. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, Mantel Å, Wällberg-Jonsson S, Jacobsson LTH, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA.* 2012 Oct 3;308(13):1350-6.
66. Chung WS, Peng CL, Lin CL, Chang YJ, Chen YF, Chiang JY, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Oct;73(10):1774-80.
67. Castro GWR, Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LTL. Isolated pulmonary hypertension secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006 Nov;25(6):901-3.
68. Libby D, White DA. Pulmonary toxicity of drugs used to treat systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med.* 1998 Dec;19(4):809-21, x.
69. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(2):255-64.
70. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Presse Med.* 2011 Jan;40(1 Pt 2):e49-64.
71. Lechtman S, Debray MP, Crestani B, Bancal C, Hourseau M, Dossier A, et al. Cystic lung disease in Sjögren's syndrome: An observational study. *Joint Bone Spine.* 2017;84(3):317-21.
72. Martínez-Balzano CD, Touray S, Kopec S. Cystic Lung Disease Among Patients With Sjögren Syndrome: Frequency, Natural History, and Associated Risk Factors. *Chest.* 2016; 150: 631-9.
73. Watanabe M, Naniwa T, Hara M, Arakawa T, Maeda T. Pulmonary manifestations in Sjögren's syndrome: correlation analysis between chest computed tomographic findings and clinical subsets with poor prognosis in 80 patients. *J Rheumatol.* 2010 Feb;37(2):365-73.

74. Vitali C, Tavoni A, Viegi G, Begliomini E, Agnesi A, Bombardieri S. Lung involvement in Sjögren's syndrome: a comparison between patients with primary and with secondary syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1985 Jul;44(7):455-61.
75. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest.* 1985 Aug;88(2):226-9.
76. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, et al. Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: How to Incorporate Two Food and Drug Administration-Approved Therapies in Clinical Practice. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jan;74(1):13-27.
77. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010 Nov;37(11):2290-8.
78. Wigley FM, Lima JAC, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum.* 2005 Jul;52(7):2125-32.