

Otoimmün Özellikler Gösteren İnterstisyel Pnömoninin Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Characteristics of Interstitial pneumonia with autoimmune features: A Single-Center Experience

Nurdan Oruçoğlu^{1*}, Yüksel Balcı²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

e-mail: nurdanorucoglu@yahoo.com, yukselbalci@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-8613-5373

ORCID: 0000-0003-1758-9600

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nurdan Oruçoğlu

Gönderim Tarihi / Received: 15.08.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 11.09.2023

10.34087/cbusbed.1343876

Öz

Giriş ve Amaç: Otoimmün özellikli interstisyel pnömoni (OÖİP), altta yatan otoimmün bir süreci düşündüren klinik veya serolojik özelliklerin mevcut olduğu; ancak bağ doku hastalıkları için tanımlanmış sınıflandırma kriterlerinin karşılanmadığı, yakın zamanda tanımlanmış bir antidedir. Bu çalışmanın amacı, OÖİP hastalarının klinik, serolojik ve morfolojik özelliklerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışmaya 2015-2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Romatoloji bölümünde OÖİP tanısı ile takip edilen 38 hasta dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmadaki hastaların yaş ortalamaları $58,26 \pm 12,31$ idi. Çoğunluğu (n=27, %71) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hastalarda en sık tanımlanan klinik özellikler inflamatuvar artrit veya 60 dakikadan uzun süren poliartiküler sabah sertliği (n=9, %23,6) ve Raynaud fenomeni idi (n=9, %23,6). En sık tanımlanan serolojik bulgular antinükleer antikor (ANA) pozitifliği (n=27, %71,1), anti-Ro/SSA antikor pozitifliği (n=6, %15,8), romatoid faktör (RF) (n=5, %13,2) ve anti-siklik sitrüline peptid pozitifliği (anti-CCP) (n=5, %13,2) idi. Ortalama takip süresi $43,21 \pm 23,30$ ay olup, takip süresince exitus olan 10 hastadan yalnızca biri OÖİP ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların 31'i (%81,5) immünsüpresiflerle tedavi edilmiş olup, 29'una (%76,3) steroid tedavisi verilmiştir. Steroidlerle birlikte en çok kullanılan immünsüpresif ilaç siklofosamid (n=9, %23,6) idi. İmmünsüpresif ilaçlara yeterli yanıt alınamayan 4 hastaya (%10,5) ise anti-fibrotik verilmiştir. Morfolojik alanda radyolojik paternler içerisinde en sık nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) paterni gözlenmiştir (n= 15, %39,5).

Sonuç: Tek merkez deneyimini sunan bu çalışmada OÖİP'nin çoğunlukla kadın hastalardan oluştuğu, sıklıkla eklem bulguları ve Raynaud fenomeni ile prezente olduğu ve görüntülemeye en sık NSİP paterni özelliklerini gösterdikleri belirlenmiştir. Oldukça heterojen özellikler gösteren OÖİP'nin klinik ve morfolojik özelliklerinin iyi belirlenmesi, hastalığın erken tanısı ve tedavisi için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Romatolojik hastalık, interstisyel akciğer hastalığı, otoimmün özellikli interstisyel pnömoni, idiopatik pulmoner fibrozis

Abstract

Aim; Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) is a recently determined condition characterized by clinical or serological symptoms indicative of an underlying autoimmune process but without fulfilling connective tissue disease classification criteria. This study aims to identify the clinical, serological, and morphological features of AFIP patients.

Method; This is a retrospective cohort study. A total of 38 patients diagnosed with AFIP in the Rheumatology outpatient clinic of Mersin University between 2015 and 2022 were included in the study.

Results; The patients' mean age was 58.26 ±12.31. The majority of patients (n=27, 71% female) were female. The most frequently described clinical features among patients were inflammatory arthritis or polyarticular morning joint stiffness lasting more than 60 minutes (n=9, 23.6%) and Raynaud's phenomenon (n=9, 23.6%). The most commonly identified serological findings were antinuclear antibody (ANA) (n=27, 71.1%), anti-Ro/SSA antibody (n=6, 15.8%), rheumatoid factor (n=5, 13.2%), and anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) (n=5, 13.2%) positivity. The mean follow-up was 43.21 ± 23.30 months, and only one out of 10 patients who died during the follow-up was associated with IPAF. Thirty-one (81.5%) patients were treated with immunosuppressants, and 29 (76.3%) were given steroid treatment. The most commonly used immunosuppressive drug with steroids was cyclophosphamide (n=9, 23.6%). Anti-fibrotic therapy was administered to 4 patients (10.5%) who did not respond adequately to immunosuppressive drugs. Morphologically, the most frequent radiological pattern was the non-specific interstitial pneumonia (NSIP) pattern (n=12, 26.3%).

Conclusion; This single-center study demonstrated that IPAF primarily affects females, often presents with joint manifestations and Raynaud's phenomenon, and more frequently exhibits the NSIP pattern on imaging. Due to the heterogeneity of IPAF, defining its clinical and morphological characteristics is essential for early diagnosis and treatment.

Keywords: Rheumatic disease, interstitial lung disease, interstitial pneumonia with autoimmune features, idiopathic pulmonary fibrosis

1. Giriş

İdiopatik interstisyel pnömoniler klinik, radyolojik ve histopatolojik açıdan birtakım benzer özellikler taşıyan inflamatuvar ve/veya fibrotik akciğer bozuklukları olarak tanımlanmaktadır [1]. İdiopatik pulmoner fibrozisli (İPF) hastaların bir kısmında alta yatan otoimmün bir süreci düşündüren klinik veya serolojik özellikler mevcut olmakla beraber, bağ doku hastalıkları için tanımlanmış sınıflandırma kriterlerini karşılamamaktadır [2]. Geçmiş yıllarda bu hastalar farklılaşmamış bağ doku hastalığı ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH), akciğer dominant İAH veya otoimmün özellikli İAH olarak tanımlanmıştır [3-6]. Ancak bu tanımlar için isimlendirme ve sınıflandırma konusunda uluslararası genel konsensus sağlanamamış olup yeni bir sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society-ERS) ve Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society-ATS) tarafından oluşturulan kurul 2015 yılında bu hastaları "otoimmün özellikleri olan interstisyel pnömoni" (OÖİP) olarak tanımlamıştır. Bu sınıflama kriterleri klinik, serolojik ve morfolojik olmak üzere üç alandan özelliklerin kombinasyonunu içermektedir [1]. OÖİP'nin tanısı çevresel maruziyet, ilaçlar, enfeksiyonlar ve bağ doku hastalıkları gibi nedenlerin dışlanmasını gerektirmektedir [7]. Bu grup hastaların tedavisinde anti-fibrotik ajanlardan ziyade immün-süpresif tedaviler daha etkin olmaktadır. Bu sebeple hastalığın heterojenitesi ve zaman zaman tanısız zorluklar göz önüne alındığında alta yatan nedenin doğru tespiti tedaviyi ve prognozu etkilediğinden bu hastalarda tanıya yönelik multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir.

Oldukça yeni tanımlanan ve İPF'den birçok yönü ile ayrı bir antite olan ve farklı tedavi yaklaşımı

gerektiren OÖİP'in klinik, serolojik ve morfolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılması tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu açıdan bu çalışmanın amacı merkezimizde takip edilen OÖİP tanılı hastaların klinik, radyolojik ve morfolojik özelliklerini belirlemek ve hastalığın sürecini değerlendirmektir.

2. Yöntem

Bu çalışma retrospektif kohort çalışması olup, Temmuz 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma için Mersin Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan onam alınmıştır (Tarih:24/06/2022, Karar No: 2022/418). Çalışmaya 2015-2021 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi romatoloji polikliniğinde otoimmün özellikli interstisyel pnömoni tanısı alan 38 hasta dahil edilerek elektronik medikal kayıtları taranmıştır. OÖİP tanısı için Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society -ERS) ve Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society-ATS) kurulunun otoimmün özellikleri olan interstisyel pnömoni sınıflama kriterleri kullanılmıştır (Tablo 1) [1].

Buna göre klinik, serolojik ve morfolojik (görüntüleme/patoloji) üç alandan en az ikisinde pozitif bulgu olan OÖİP tanılı hastalar dahil edildi. Çoklu kompartman tutulum interstisyel pnömoniyeye ek olarak açıklanamayan hava yolları, damar, plevral veya perikardial anormalliklerin varlığıyla tanımlanmıştır. Tüm hastalarda Toraks tomografisi/Torasik yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT/YÇBT) ve/veya akciğer biyopsisi histopatolojisi ile OÖİP tanısı doğrulanmıştır. Toraks BT veya YÇBT görüntüleri toraks radyolojisi alanında deneyimli bir radyolog

tarafından (YB) sınıflama kriterlerindeki tanımlara uygun olarak non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP), organize pnömoni (OP), NSİP ve OP

çakışması ve lenfoid interstisyel pnömoni (LİP) olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 1: Otoimmün özellikler gösteren interstisyel pnömoni için sınıflandırma kriterleri (OÖİP) [1].

1. İnterstisyel pnömoni varlığı (HRCT veya cerrahi akciğer biyopsisi ile) ve, 2. Alternatif etiyolojilerin dışlanması ve, 3. Tanımlanmış bir bağ dokusu hastalığı kriterlerini karşılamayan ve, 4. Bu alanların en az ikisinden (2) en az bir (1) özellik:			
A. Klinik alan	B. Serolojik alan	C. Morfolojik alan	
1. Distal dijital fissürleşme (Ör: "mekanik eller") 2. Distal dijital uç ülserasyonu 3. İnflamatuar artrit veya poliartiküler sabah eklem sertliği ≥ 60 dk 4. Palmar telenjektazi 5. Raynaud fenomeni 6. Açıklanamayan dijital ödem 7. Dijital ekstansör yüzeylerde açıklanamayan sabit döküntü (Ör: Gottron işareti)	1. ANA $\geq 1:320$ titre, diffüz, benekli, homojen paternler veya a. ANA nükleolar paterni (herhangi bir titre) veya b. ANA sentromer paterni (herhangi bir titre) 2. Romatoid faktör $\geq 2 \times$ normalin üst sınırı 3. Anti-CCP 4. Anti-dsDNA 5. Anti-Ro (SS-A) 6. Anti-La (SS-B) 7. Anti-ribonükleoprotein 8. Anti-Smith 9. Anti-topoizomeraz (Scl-70) 10. Anti-tRNA sentetaz (örn. Jo-1, PL-7, PL-12; diğerleri: EJ, OJ, KS, Zo, tRS) 11. Anti-PM-Scl 12. Anti-MDA-5	1. YÇBT'ye göre anlamlı radyoloji paternleri: a. NSİP b. OP c. NSİP ve OP çakışması d. LİP 2. Cerrahi akciğer biyopsisi ile histopatoloji paternleri veya özellikleri: a. NSİP b. OP c. NSİP ve OP çakışması d. LİP e. Germinal merkezlerle interstisyel lenfoid kümeler f. Diffüz lenfoplazmasitik infiltrasyon (lenfoid foliküllü veya folikülsüz) 3. Açıklanamayan çok kompartman tutulumu (interstisyel pnömoniye ek olarak): a. Açıklanamayan plevral efüzyon veya kalınlaşma b. Açıklanamayan perikardiyal efüzyon veya kalınlaşma c. Açıklanamayan intrinsik solunum yolu hastalığı [#] (SFT, görüntüleme veya patoloji ile) d. Açıklanamayan pulmoner vaskülopati	

YÇBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; ANA: anti-nükleer antikor; NSİP: non-spesifik interstisyel pnömoni; OP: organize pnömoni; LİP: lenfoid interstisyel pnömoni; SFT: solunum fonksiyon testi. #: havayolu obstrüksiyonu, bronşiolit ve bronşektazileri içerir.

Multi-kompartman tutulumu için plevral/perikardiyal efüzyon ve kalınlaşma, intrinsek havayolu hastalığı ve pulmoner vaskülopati değerlendirilmiştir.

İPF'li tüm hastaların otoantikör değerlendirmeleri, antinükleer antikörler (ANA) (titre, immünofloresan boyanma paterni), ekstrakte edilebilen nükleer antijenlere karşı spesifik antikörler (anti-dsDNA, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-ribonükleoprotein, anti-Smith, anti-topoizomeraz (Scl-70), anti-PM/Scl ve anti-Jo-1), romatoid faktör (RF) (normal üst sınırının 2 katından büyük titreler anlamlı kabul edildi), anti-siklik sitriline peptid antikörleri (anti-CCP) ve anti-sentetaz antikörlerini içermektedir. Anti-Jo-1, dışındaki anti-tRNA

sentetaz antikörleri ve anti-MDA-5 antikörleri, yalnızca klinik gereklilik varsa klinisyenlerce istendiğinde elde edildi. Ayrıntılı romatolojik sorgulama ve klinik değerlendirmeler romatoloji uzmanı tarafından yapılmıştır.

Tanımlanmış bir bağ doku veya romatizmal hastalığı olanlar, enfeksiyöz nedenler, meslek hastalığı olanlar, ilaç ve diğer toksik ajan kullanımı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların demografik verileri, sağkalım durumu, takip süresi, sigara içme durumu, kullanılan tedavi ajanı ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak hasta medikal kayıtlarından taranarak kaydedilmiştir.

Solunum fonksiyon testine uyum sağlayabilen veya tetkik sonucuna ulaşılabilen hastaların FEV1, FVC ve FEV1/FEVC değerleri kaydedilmiştir.

2.1. İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz için IBM SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılmıştır. Temel demografik ve klinik verilerin değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistik kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı, yüzde değer, sıralı veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılımın değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma:

3.1. Bulgular:

Hastaların yaş ortalamaları 58,26 ± 12,31 (nin-max:27-78) olup, çoğunluğunu kadın hastalar oluşturmaktaydı (n=27, %71). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-2’de gösterilmiştir. Sekiz hastaya akciğer biyopsisi yapılmıştır. Ortalama takip süresi 43,21 ± 23,30 ay olan hastalardan, takip süresince 10 hasta ölmüştür, bunlardan üçü CoVID-19 enfeksiyonu, bir tanesi malignite (over kanseri), bir tanesi primer akciğer hastalığı, bir tanesi pulmoner emboli nedeniyle ölmüş olup, dört hastanın ölüm sebebine ait bilgiye ulaşamamıştır. OÖİP nedeni ile ölen hastanın klinik ortaya çıkışı ile ölüm zamanı arasında 3 ay gibi oldukça kısa bir süre mevcuttu. Bu hastada organize pnömoni paterni olup klinik olarak gottron papülleri ve Raynaud fenomeni mevcuttu. Serolojik olarak 1/320 titre üzerinde ANA pozitifliği saptandı.

Hastaların 31’i (%81,5) immünsüpresiflerle tedavi edilmiş olup, 29’una (%76,3) steroid tedavisi verilmiştir. Steroidlerle birlikte en çok kullanılan immünsüpresif ilaç siklofosfamid (n=9, %23,6) olup ikinci sırada azatiopurin (n=6, %15,7) kullanılmıştır. Dört hasta rituksimab, dört hastada mikofenolat mofetil, bir hastada ise intravenöz İmmunglobulin kullanılmıştır. İmmünsüpresif ilaçlara yeterli yanıt alınamayan 4 hastada (%10,5) ise, ikisi nintedanib (%5,3), ikisi pirfenidon (%5,3) olmak üzere anti-fibrotik ajana geçilmiştir. Klinik, serolojik ve morfolojik dağılım özellikleri Tablo 3’te özetlenmiştir. Hastalarda saptanan en sık klinik bulgular inflamatuvar artrit veya 60 dakikadan uzun süren poliartiküler sabah sertliği (n=9, %23,6) ve Raynaud fenomenidir (n=9, %23,6). Serolojik olarak en sık ANA pozitifliği (n=27, %71,1) ve Anti-Ro/SSA antikör pozitifliği (n=6, %15,8) saptanmıştır. Bunu RF (n=5, %13,2) ve Anti-CCP pozitifliği (n=5, %13,2) takip etmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik karakteristik özellikleri

Tanı yaşı (ortalama±SS)	58,26±12,31
Cinsiyet (Kadın/Erkek), n (%)	27/11 (%71/29)
Takip süresi, ay (ortalama±SS) (minimum-maximum)	43,21±23,30 (4-96)
Ex olan hasta sayısı, n (%)	10 (26,3)
Biyopsi yapılan hasta sayısı, n (%)	8 (21)
Sigara öyküsü, n (%)	10 (26,3)
SFT yapılan hasta sayısı, n (%)	25 (65,7)
1. saniye zorlu expirasyon hacmi (%FEV1) (ortalama±SS)	74,81±23,02
Zorlu vital kapasite (ortalama±SS)	79,15±24,51
FEV1/FVC (ortalama±SS)	77,09±17,13
İmmünsüpresif tedavi, n (%)	31 (81,5)
Steroid, n (%)	29 (76,3)
Siklofosfamid, n (%)	9 (23,6)
Ritüksimab, n (%)	4 (10,5)
Azathiopurin, n (%)	6 (15,7)
Mikofenolat mofetil, n (%)	4 (10,5)
İntravenöz İmmunglobulin, n (%)	1 (2,6)
Antifibrotik tedavi	4 (10,5)
Pirfenidon, n (%)	2 (5,3)
Nintedanib, n (%)	2 (5,3)

SS: Standart Sapma

Morfolojik alanda YÇBT’ye göre radyoloji paternleri açısından en sık NSİP paterni gözlenmiştir (n= 15, %39,5). Hastalarda interstisyel pnömoniye ek olarak açıklanamayan çoklu kompartman tutulumundan en sık açıklanamayan plevral efüzyon veya kalınlaşma saptanmıştır (n=5, %13,2). Histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre bir hastada NSİP, iki hastada OP, iki hastada NSİP ve OP birlikteliği, bir hastada ise diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon saptanmıştır. İki hastada ise biyopsi tanısal olarak anlamlı sonuçlanmamıştır (Tablo-3). Bir hastada takip süresince OÖİP tanısından 4 yıl sonra bir bağ doku hastalığı (Sjögren sendromu) gelişmiştir.

3.2. Tartışma:

Bu çalışmada, OÖİP olarak sınıflandırılan ve tek bir merkez tarafından yaklaşık 7 yıl boyunca takip edilen 38 hasta analiz edilmiştir. Sınıflandırma kriterleriyle ilgili olarak, literatürde halihazırda bildirilen klinik özellikler oldukça heterojendir. Çalışmamızın demografik verileri değerlendirildiğinde; yaş ortalamasının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Oldham ve ark.nın çalışmasına dahil edilen hastaların %52’si kadın ve tüm hastaların yaş ortalaması 63,2 olarak saptanmıştır [7]. Kim ve ark.nın çalışmasında ise hastaların %56’sı kadın olup, yaş ortalaması 60,6

olarak bildirilmiştir [8]. Chartrand ve ark.nın çalışmasında hastaların %71,4'ü kadındır ve yaş ortalaması 54,6 olarak verilmiştir [9].

Çalışmamızda kadın dominansı ise Chartrand ve ark.nın çalışmalarına benzer bulunmuş olup ilk iki çalışmadan belirgin oranda yüksek saptanmıştır.

Tablo 3. Sınıflama kriterlerine göre bulguların sıklığı

Klinik Alan, n (%)	26 (68,4)
1. Distal dijital fissürleşme (Ör: “mekanik eller”)	1 (2,6)
2. Distal dijital uç ülserasyonu	2 (5,3)
3. İnflamatuar artrit veya poliartiküler sabah eklem sertliği ≥ 60 dk	9 (23,6)
4. Palmar telenjektazi	3 (7,9)
5. Raynaud fenomeni	9 (23,6)
6. Açıklanamayan dijital ödem	1 (2,6)
7. Dijital ekstansör yüzeylerde açıklanamayan sabit döküntü (Gottron işareti)	1 (2,6)
Serolojik Alan	35 (92,1)
1. ANA $\geq 1:320$ titre, diffüz, benekli, homojen paternler veya ANA nükleolar paterni veya ANA sentromer paterni (herhangi bir titre)	27 (71,1)
2. Romatoid faktör $\geq 2 \times$ normalin üst sınırı	5 (13,2)
3. Anti-CCP	5 (13,2)
4. Anti-dsDNA	3 (7,9)
5. Anti-Ro (SS-A)	6 (15,8)
6. Anti-La (SS-B)	1 (2,6)
7. Anti-ribonükleoprotein	1 (2,6)
8. Anti-Smith	0 (0)
9. Anti-topoizomerez (Scl-70)	3 (7,9)
10. Anti-tRNA sentetaz (örn. Jo-1, PL-7, PL-12; diğerleri: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)	2 (5,3)
11. Anti-PM-Scl	0 (0)
12. Anti-MDA-5	0 (0)
Morfolojik Alan	37 (97,3)
<i>1. YÇBT'ye göre anlamlı radyoloji paternleri:</i>	
a. NSIP	15 (39,5)
b. OP	1 (2,6)
c. NSIP ve OP çakışması	5 (13,2)
d. LIP	2 (5,3)
<i>2. Cerrahi akciğer biyopsisi ile histopatoloji paternleri veya özellikleri</i>	
a. NSIP	1 (2,6)
b. OP	2 (5,3)
c. NSIP ve OP çakışması	2 (5,3)
d. LIP	0 (0)
e. Germinal merkezlerle interstisyel lenfoid kümeler	0 (0)
f. Diffüz lenfoplazmatik infiltrasyon (lenfoid foliküllü veya folikülsüz)	1 (2,6)
<i>3. Açıklanamayan çoklu kompartman tutulumu (interstisyel pnömoniye ek olarak)</i>	
a. Açıklanamayan plevral efüzyon veya kalınlaşma	5 (13,2)
b. Açıklanamayan perikardiyal efüzyon veya kalınlaşma	2 (5,3)
c. Açıklanamayan intrinsik solunum yolu hastalığı	4 (10,5)
d. Açıklanamayan pulmoner vaskülopati	3 (7,9)

ANA: anti-nükleer antikor; YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; NSIP: non-spesifik interstisyel pnömoni; OP: organize pnömoni; LIP: lenfoid interstisyel pnömoni

OÖİP sınıflama kriterlerinde yer alan klinik bulguların sıklığı, bu konuda yapılan birçok çalışmada benzer şekilde sonuçlanmıştır. Oldham ve ark., çalışmamıza benzer şekilde İPAF tanılı hastalardaki en sık görülen klinik özelliği Raynaud fenomeni (%27,8) olarak raporlamışlardır [7]. Chartrand ve ark. %39, Sambatro ve ark. %31,1 oranla en sık bulguyu Raynaud fenomeni olarak bulmuşlardır [9,10]. Çalışmamızda inflamatuvar artrit

veya 60 dakika üzerinde süren sabah tutukluğu Raynaud fenomeni ile aynı sıklıkta saptanmış olup, diğer çalışmalarda da genel olarak bu klinik prezentasyon ikinci sırada görülmektedir. Farklı olarak OÖİP hastalarındaki ilk prospektif çalışma olan Sebastiani ve ark.nın çalışmasında; kriterler arasında yer almamakla beraber sikka sendromu (%46,8 ağız kuruluğu, %35,6 göz kuruluğu) en sık klinik prezentasyon olarak

raporlanmıştır [11]. Bizim çalışmamızda bir hastada OÖİP tanısından 4 yıl sonra ağız kuruluğu ve göz kuruluğu gelişmiş ve romatolojik açıdan yeniden değerlendirme sonucunda hastaya Sjögren sendromu tanısı konulmuştur. Bu hasta sınıflama kriterlerini de tam olarak doldurmakta olup tanı tükürük bezi biopsisi ile histopatolojik olarak da doğrulanmıştır.

OÖİP tanısı alan 52 hastalık bir çalışmada izlem süresince yedi hastada net bir bağ doku hastalığı gelişmiş olup bunların dördü Sjögren sendromu, ikisi romatoid artrit ve ikisi polimiyozit tanısı almıştır [11]. Yazarlar çalışma sonuçlarına göre OÖİP'nin belirgin bir bağ doku hastalığına dönüşüm eğiliminin düşük olduğu, bu sebeple İPF'den farklı bir klinik antite olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim hastalarımızın da yalnızca bir tanesinde bağ doku hastalığına gelişmiş olması, bu görüşü destekler niteliktedir.

OÖİP'li hastaların serolojisi değerlendirildiğinde çalışmamızda en sık ANA pozitifliği (%71,1) saptanmıştır. Literatüre bakıldığında OÖİP'li hastaların değerlendirildiği hemen her çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Oldham ve ark.nın çalışmasında ANA pozitifliği %77,6, Chartand ve ark.nın çalışmasında %48, Sebastiani ve ark.nın çalışmasında %72,3 olarak rapor edilmiştir [7,9,11]. Sambataro ve ark.nın çalışmasında bu oran %17,7 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalardan düşük olmakla birlikte, bakılan otoantikörler arasında en sık pozitiflik oranının ANA'ya ait olduğu paylaşılmıştır [10]. İkinci sırada yer alan antikor Chatrand'a ve Oldham'ın çalışmalarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da anti-SSA pozitifliğidir. Sambataro'nun çalışmasında ise ikinci en sık gözlenen otoantikör pozitifliğinin ise RF olduğu bildirilmiştir. Chatrand'ın çalışmasında ise dikkat çeken bir bulgu olarak anti-sentetaz antikorlarının diğer çalışmalara göre çok daha fazla oranda görülmesidir. Bu durum anti-Jo-1 antikorlar dışında, kriterler içinde yer alan tüm anti-sentetaz antikorlarına rutin olarak bakılması veya güç ulaşılabilir olmaları ile ilişkili olabilir.

Yapılan çalışmalarda OÖİP'li hastalar hem radyolojik görüntü özelliklerine hem de biyopsi sonuçlarına göre sınıflandırılmıştır. Oldham ve ark.nın [7] çalışmasında YÇBT'de en sık usual interstisyel pnömoni (UİP) paterni (%54,6), akciğer biyopsisi yapılan 83 hastanın %73,5'inde de yine UİP paterninin ağırlıklı gösterilmiştir. Bu çalışma diğer çalışmaların aksine belirgin olarak UİP paternine sahip hastalardan oluşmaktadır. Yazarlar NSİP ağırlıklı kohorta sahip çalışmalarla kıyasladığında, UİP ağırlıklı OÖİP'nin hastalık seyir ve sonucunun daha kötü olduğu vurgulanmıştır [7].

Bazı araştırmacılar UİP paternine sahip hastaların çalışmalara dahil edilmesinin kafa karıştırıcı bir durum olduğundan dışlanmasını önermektedir. Bununla beraber, UİP'nin bağ doku hastalıklarında sık görülen bir patern olması nedeni ile bu hastaların dışlanmasının yanıltıcı ve keyfi olduğu görüşü de savunulmaktadır [11].

Bizim çalışmamızda da bir hastada UİP paterni olup, beraberinde çoklu kompartman tutulumu, ANA yüksek titrede nukleolar boyanma paterni ve Raynaud fenomeni mevcuttu.

Chartand ve ark.nın çalışmasında ise YÇBT'de baskın patern %57 ile NSİP paterni idi [9]. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında YÇBT'de %36,7 hastada UİP paterni görülmüştür (8). Sambataro ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %68,8'inde NSİP paterni bulunmuştur [10]. Ancak bu çalışmada UİP paterni hastaların çalışmaya dahil edilmediği belirtilmiştir. Sebastiani ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında YÇBT'de %44,2 UİP, %32,7 NSİP paterni bulunmuştur ve sadece 2 hastaya akciğer biyopsisi yapılmış ve ikisi de UİP olarak değerlendirilmiştir [11]. Bizim çalışmamıza ise Chartand ve arkadaşlarının, Sambataro ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde YÇBT'de göre radyoloji paternleri açısından en sık NSİP paterni gözlenmiştir (n= 15, %39,5). Akciğer biyopsisi sonuçlarına göre bir hastada NSİP, iki hastada OP, iki hastada NSİP ve OP birlikteliği, bir hastada ise diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon saptanmıştır. İki hastada ise biopsi tanısız olarak anlamlı sonuçlanmamıştır.

Bu çalışmanın tek merkezli ve retrospektif dizayna sahip olması gibi bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Tek merkezden elde edilen verilerle yapılan bir çalışma olması çevresel faktörler ile coğrafi ve genetik farklılıkların etkisinin gözden kaçırılmasına neden olmuş olabilir. OÖİP tanısı için prospektif olarak tüm hastaların radyolojik ve serolojik değerlendirmeleri yeniden gözden geçirilmiştir. Ancak klinik alandaki bulguların varlığını yeniden doğrulamak mümkün olmamış, retrospektif olarak elde edilen medikal kayıtların verileri değerlendirmeye alınabilmiştir. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmanın üçüncü basamak bir merkezde yapılmış olmasıdır. Bu durum daha şiddetli kliniğe sahip veya tanısız zorluk bulunan hastaların dahil edilmesine neden olarak yanlışlık oluşturmuş olabilir. Oldukça invaziv olması nedeni ile tüm hastalarda histopatolojik değerlendirmenin yapılamamış olması bir diğer kısıtlılıktır. Güçlü yanı ise yedi yıllık bir hasta serisinin dahil edilmesi nedeni ile hastalardaki süreç ve seyrin izlenebilmiş olmasıdır.

4. Sonuç

OÖİP, hem tanısız hem tedavisel bağlamda idiyopatik veya çevresel, enfeksiyöz kaynaklı idiyopatik interstisyel pnömoniden oldukça farklılıklar gösterdiğinden bu hastaların erken ve doğru tanınması önemlidir. Özellikle İPF tanılı kadınlar, Raynaud fenomeni ve eklem semptomları olan hastalar bu açıdan daha dikkatle değerlendirilmeli ve başlangıçta OÖİP olarak sınıflandırılmama da ilerleyen zaman içerisinde hastalığın gelişimi açısından takip edilmelidir. OÖİP'nin klinik özelliklerinin iyi bilinmesi, hastaların daha erken tanı almasına ve erken tedavi edilebilmesine olanak sağlayarak hastalığın prognozunu önemli oranda etkileyebilir. Bu açıdan daha fazla sayıda hasta içeren, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Referanslar

- 1 Travis, WD, Costabel, U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al., ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias, American journal of respiratory and critical care medicine, 2013, 188, 733-748.
- 2 Fischer, A, Antoniou, KM, Brown, KK, Cadranel, J, Corte, TJ, du Bois, RM, et al., "ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD". An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features, The European respiratory journal, 2015, 46, 976-987.
- 3 Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al., Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease?, American journal of respiratory and critical care medicine, 2007, 176, 691-697.
- 4 Fischer, A, West, SG, Swigris, JJ, Brown, KK, du Bois, RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification, Chest, 2010, 138, 251-256.
- 5 Vij, R, Noth, I, Strek, ME, Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity, Chest, 2011, 140, 1292-1299.
- 6 Travis, WD, Hunninghake, G, King, TE Jr, Lynch, DA, Colby, TV, Galvin, JR, et al., Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society Project, American journal of respiratory and critical care medicine, 2008, 177, 1338-1347.
- 7 Oldham, JM, Adegunsoye, A, Valenzi, E, Lee, C, Witt, L, Chen, L, et al., Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features, The European respiratory journal, 2016, 47, 1767-1775.
- 8 Kim, HC, Lee, JH, Chae, EJ, Song, JS, Song, JW, Long-term clinical course and outcome of interstitial pneumonia with autoimmune features, Respirology, 2020, 25, 636-643.
- 9 Chartrand, S, Swigris, JJ, Stanchev, L, Lee, JS, Brown, KK, Fischer, A, Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center experience, Respiratory medicine, 2016, 119, 150-154.
- 10 Sambataro, G, Sambataro, D, Torrisi, SE, Vancheri, A, Colaci, M, Pavone, M, et al., Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients, Respiratory medicine, 2019, 150, 154-160.
- 11 Sebastiani, M, Cassone, G, De Pasquale, L, Cerri, S, Della Casa, G, Vacchi, C, et al., Interstitial pneumonia with autoimmune features: A single center prospective follow-up study, *Autoimmunity reviews*, 2020, 19, 102451

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

