

Kollajen Doku Hastalıklarında Diffüz Parankimal Akciğer Tutulumu

Dr. Gündeniz Altıay
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları
Edirne

İnterstisiyel tutulum, kollajen doku hastalıklarında (KDH) sık rastlanan bir durumdur. Ortalama insidens %15 olmakla birlikte altta yatan KDH'na bağlı değişkenlik gösterir. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) kullanıldığında çeşitli hasta serilerinde interstisiyel akciğer hastalığı (İAH) sıklığı romatoid artrit (RA) için %19-67, mikst konnektif doku hastalığı (Mikst KDH) ve diffüz sistemik skleroz (SSc) için %19-85 olarak bildirilmiştir. Sistemik lupus eritematozis (SLE) ve dermatomiyozit/polimiyozit (DM/PM) için ortalama prevalans ise %23-38'dir (1-4).

KDH da interstisiyel tutulum interstisiyel pnömoni (İP) olarak adlandırılır. İP de histopatolojik ve radyolojik olarak nonspesifik interstisiyel pnömoni (NSİP), usual İP (UİP), organize pnömoni (OP), respiratuar bronşiolit – ilişkili İAH (RB-İAH), deskuamatif İP (DİP), diffüz alveolar hasar (DAH) ve lenfositik İP (LİP) olarak sınıflandırılır. Kollogen doku hastalıklarında görülen interstisiyel tutulumlar Tablo I de gösterilmektedir (2,4).

Kollajen Doku Hastalığı	İnterstisiyel tutulum
RA	UİP NSİP OP Romatoid nodüller
SSc	NSİP UİP
Sjögren's sendromu (SjS)	NSİP LİP UİP DİP
PM/DM	LİP OP DAH
SLE	Akut İP LİP NSİP UİP DİP

Tablo I: Kollogen doku hastalıklarında interstisiyel tutulum.

Klinik

Pulmoner tutulumun erken saptanması hedefe yönelik tedavilerin başlaması açısından oldukça önemlidir. Çünkü semptomlar başladığı zaman irreversible akciğer parankim hasarı gelişmiş olabilir. En yaygın semptomlar kuru öksürük ve efor dispnesidir. Ancak özellikle eklem semptomları olan olgularda hareket kısıtlılığı nedeniyle dispne fark edilmeyebilir. Bu nedenle özellikle İP ihtimali yüksek KDH da (SSc gibi) akciğer tutulumu için rutin kontrolleri önerilir (5).

Akciğer Fonksiyon Testleri

En yaygın kullanılan parametreler; total akciğer kapasitesi (TAK), vital kapasite (VK), zorlu ekspirasyon volüm birinci saniye (FEV₁) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesidir. Restriktif patern tipiktir, ancak mikst patern de görülebilir. Rutin solunum fonksiyon testleri (SFT) içinde DLCO en sensitif parametredir ve interstisiyel fibrozis için önemli bir belirteçdir. SSc de YRBT de hastalığın morfolojik yaygınlığı ve prognozu ile iyi bir korelasyon gösterir. SSc de hem pulmoner vasküler hastalık hem de progresif interstisiyel fibroziste DLCO azalır. Eğer akciğer volüm kaybı yoksa muhtemel tutulum pulmoner vasküler hastalık lehinedir. Yine RA de HRCT tanı fibroz alveolitte DLCO<%54 olması progresyon için iyi bir belirteçtir (6-8)

Klinik egzersiz testleri

Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) özellikle akciğer fonksiyon testleri, radyografi ve YRBT normal olan olgularda pulmoner tutulumun erken saptanması için çok önemlidir. Egzersize bağlı hipoksemi ve/veya artmış alveoler-arteriyel oksijen gradienti spesifik olmasa bile akciğer parankim tutulumunu göstermede değerli bir bulgudur. Arteriyel desaturasyon 6 dakika yürüme testi ile de gösterilebilir. Sonuç olarak KPET ve 6-dk. yürüme testi KDH'na bağlı İAH da fonksiyonel değerlendirme, tedavi yanıtı ve survey tahminin de kullanılabilir (9,10).

Radyoloji

Göğüs radyografisinin KDH da interstisiyel tutulumu göstermede sınırlı değeri vardır. Ancak YRBT İP değerlendirmesinde bir devrim yaratmıştır. Buzlu cam görünümü, retiküler patern, bal peteği ve organize pnömoni en yaygın radyolojik görünümlerdir. YRBT ve SFT pulmoner tutulumu saptamada, izlemde ve tedavi cevabını değerlendirmede oldukça önemlidir. (4, 6).

Biopsi

Bronkoalveolar lavaj (BAL) rutin değildir ve nonspesifiktir. İnfeksiyon ve maligniteyi dışlamada kullanılabilir. BAL da eozinofili varlığı eğer klinikte uygun ise ilaç reaksiyonunu akla getirir. Pulmoner tutulumlu pek çok KDH da rutin biopsi gerekli değildir. Tipik olmayan YRBT bulguları olduğunda torakoskopik biopsi hesaba katılmalıdır. (4)

Ayırıcı Tanı

İlaça bağlı akciğer tutulumu, infeksiyonlar (özellikle immün suprese olgularda), kalp yetmezliği ve bronkoalveolar karsinom ayırıcı tanıda hesaba katılmalıdır. (4)

Romatoid Artrit

Simetrik, poliartiküler eklem tutulumlu sistemik bir hastalıktır. KDH'ları içinde en yaygın görülen hastalıktır. Genelde RA semptomları akciğer tutulumundan önce başlar. Eklem tutulumu öncesi tek başına akciğer tutulumu da olabilir. Aktif RA olgularında akciğer tutulumu daha siktir. En yaygın plevral tutulum ve İAH görülür. Sıklıkla tanı sonrası ilk 5 yılda ortaya çıkar ve erkeklerde daha fazla görülür. Pulmoner fibrozis gelişen RA olguları idiopatik UIP olgularından daha gençtir ve sigara kullanımı bağımsız risk faktörüdür. Pulmoner tutulum, RA de ortalama mortalitenin %10-20'sinden sorumludur (11,12).

RA olgularında YRBT de %20 oranında romatoid nodüllere rastlanır. Ancak cerrahi biopside daha yaygındır. Romaoid nodüller genelde çok sayıdadır ve %50 santral kaviteasyona

içerir. Genelde asemptomatik olmakla birlikte az sayıda olguda pnömotoraks, hidroprnömotoraks ve hemoptizi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (13).

İAH, radyolojik, fizyolojik ve histopatolojik olarak İP ile aynı özelliklere sahiptir. Dinleme bulgusu olarak bibasiler raller ve çomak parmağa İPF'den daha az rastlanır. YRBT bulguları %70 hastada bilateral alt loblarda, subplevral bal peteği ve retiküler opasiteler şeklindedir (Resim 1). Biopside en yaygın patern UİP'dir. Diğer tutulumlar NSİP, OP, LİP, DSİP ve DAH şeklindedir (14,15).

Tedavi

RA bağlı gelişen UİP'nin prognozu idiyomatik İP'ye oranla daha iyidir. Tedavi empiriktir ve randomize kontrollü çalışma yoktur. İlk basamak tedavi seçeneği 0.5-1 mg/kg prednison. En iyi cevap RA bağlı OP de bildirilmiştir. Siklofosfamid, azotiopurin ve metotreksat (MTX) steroidle birlikte kullanılabilir veya steroidle dirençli olgularda denenebilir. Etkinlikleri tam olarak bilinmemektedir. RA de MTX kullanımına bağlı %0.5-12 oranında pnömonitis gelişebilir., HRCT de mikronodül ve lenfadenopati ile birlikte yama tarzı buzlu cam görünümü MTX pnömonitis ile ilişkili olabilir (4,16-18).

Sistemik Skleroz (Skleroderma)

Konnektif doku fibrozisi ve yaygın küçük damar tutulumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Diğer kollogen doku hastalıklarından daha sık İAH gözlenir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Özellikle diffüz SSc de İAH çok sıktır. Hastaların yaklaşık %40'ında klinik olarak anlamlı akciğer parankim tutulumu vardır (Resim 2). En yaygın histolojik patern NSİP'dir, bunu UİP izler. Organize pnömoni de görülebilir. Ösefageal dismotiliteye sekonder aspirasyon ve reflü de sık rastlanan bir durumdur. SSc de akciğer kanseri riski artmıştır. Bronkojenik kanserli SSc'li hastalar arasında İAH'na bağlı akciğer fibrozisinin eşlik ettiği sigara içmeyen kadınlar en büyük grubu oluştururlar. En yaygın histolojik tip, bronkoalveolar karsinom ve adenokarsinomdur (4,13,19,20).

Tedavi

SSc-İP de kortikosteroidler ilk basamak ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların günde 15 mg, 6 ay üzerinde kullanılması ile scleroderma renal crisis'e (SRC) sebep oldukları bildirilmiştir (21). White ve ark., BAL da nötrofil bulunan olgularda oral siklofosfamid'in FVC ve DLCO testini stabilize ettiğini veya iyileştirdiğini ve tedavi edilmeyen olgulardan daha iyi survey elde ettiklerini bildirmişlerdir (22).

Son yıllarda SSc alveolitisli hastaların tedavisi ile ilgili çok merkezli, plasebo-kontrollü iki klinik çalışma tamamlanmıştır. Kuzey Amerika Skleroderma Çalışma'sında 12 ay, 2 mg/kg gün oral siklofosfamid plasebo ile karşılaştırılmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında siklofosfamid grubunda FVC de anlamlı küçük bir değişiklik (%2.53 artış) bulunmuştur. Ayrıca dispne, yaşam kalitesi ve deri kalınlığında da yararlı etkiler bildirilmiştir (23). Bu yararlı etkiler tedavi kesildikten sonra 6 ay devam etmiştir. Ancak 24 ayın sonunda dispne haricinde diğer yararlı etkiler kaybolmuştur (24).

Diğer çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, günde 20 mg prednisone ve ayda bir parenteral altı doz 600 mg/m² siklofosfamidi izleyen oral azotiopurin ile plasebo karşılaştırılmıştır. DLCO, YRBT görünümü ve dispne skoru arasında fark yok, sadece tedavi grubunda FVC de anlamlı fark (%4.76, p=0.04) rapor edilmiştir (25).

Sjogren's Sendromu

SjS ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Genelde orta yaş kadınlar etkilenir. Tükürük ve lakrimal bezler sıklıkla etkilenir ve kuru göz ve kuru ağız en sık semptomlardır. Malign non-Hodkin's lenfoma'ya (NHL) kadar gidebilecek B-lenfositik hiperaktivite ile karakterizedir. NHL riski 16-44 kat artmıştır ve bu durum SjS'lu hasta ölümlerinin 1/5'inden sorumludur. SjS tek başına gelişirse primer, diğer kollogen doku hastalıkları (RA, SLE ve SSc) ile ilişkili ise sekonder olarak adlandırılır (26).

Olguların 2/3'ünde YRBT ile asemptomatik akciğer parankim tutulumu tespit edilebilir. Klinik olarak anlamlı İAH %8-38 arasında bildirilmektedir (27). En yaygın patern NSİP, daha sonra LİP, UİP ve DAH şeklindedir. NSİP tanısında YRBT biopsi kadar etkili bulunmuştur. YRBT de buzlu cam görünümü ve konsolidasyonlar en yaygın görünümüdür. Ancak NSİP haricinde YRBT'nin tanısal değeri düşüktür. Bu nedenle NSİP haricindeki tutulumlarda malign lenfoma tanısını dışlamak için biopsi düşünülmelidir (29,30)

Tedavi

SjS tedavisinde şimdilerde geçerli bir konsensus yoktur. İlk basamak tedavide kortikosteroidler kullanılır ve genelde iyi cevap alınır. İmmüsupresif ajanlardan azotiopurin ve siklofosfamid de kullanılabilir, ancak tedavideki rolleri net değildir (31)

Polimiyozitis/Dermatomyozitis

PM ve DM iskelet kaslarını ve başta akciğerler olmak üzere diğer organları etkileyen sistemik inflamatuvar hastalıklardır. Akciğer tutulumu kas ve deri tutulumundan önce olabilir. Solunum kas güçsüzlüğü, aspirasyon pnömonisi, solunum yetmezliği, İAH ve ilaca bağlı pnomoni en yaygın tutulumlardır.

İAH %23-65 oranında gelişir ve en önemli ölüm sebebidir. Anti JO-1 varlığı İAH için yüksek risk anlamını taşımaktadır. Yine İAH'lı olgularda artrit sık eşlik eden bir tutulumdur. İAH solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle erken saptamak çok önemlidir. PM/DM de kötü prognostik faktörler; Hamman-Rich benzeri patern, düşük kreatin seviyeleri, düşük DLCO, nötrofilik BAL, DAH ve UİP paternidir. Akut, şiddetli başlangıç yüksek mortalite ile ilişkilidir ve steroid tedavisine cevap vermez (4, 33-35).

YRBT de parankimal mikronodüller ve nodüller, lineer opasiteler, periferel plevra ve akciğer parankimi arasında düzensizlikler, buzlu cam görünümleri, bal peteği ve bronşektaziler görülebilmektedir. NSİP en yaygın tutulum şeklidir. Bunun dışında OP, UİP ve LİP de görülebilir (36).

Tedavi

40-60 mg oral veya parenteral prednison başlangıç tedavisini oluşturur. Kortikosteroidlere cevap vermeyen olgularda sitotoksik ajanlar denenebilir. Ancak bununla ilgili veriler sınırlıdır (37).

Sistemik Lupus Eritamatozus

SLE sıklıkla kadınları etkileyen bir hastalık olmakla birlikte akciğer tutulumu erkeklerde daha fazladır. YRBT ile diffüz İAH çok yaygın bir tutulum şekli değildir. 626 olguyu içeren kohort bir çalışmada, %4 olguda klinik ve radyolojik olarak anlamlı pulmoner fibrozise rastlanmıştır. İAH olarak en sık NSİP görülür. Diğer İAH tutulum şekilleri UİP, LİP ve DİP dir (38).

Diffüz alveolar hemoraji, SLE hastalarının <%4'ünü etkileyen nadir bir tutulum şekli olmakla birlikte ölümcül bir komplikasyondur. Akut başlangıçlı dispne ve öksürük, alveolar

infiltrasyonlar ve hematokritte düşme tanıda yardımcıdır. Hemoptizi görülebilir, ancak yokluğu tanıyı dışlatmaz. Alveolar hemoraji olgularına sıklıkla lupus nefritisi de eşlik eder (13,39).

Akut lupus pnömonitis (ALP), akut başlangıçlı dispne, ateş, öksürük, hipoksemi ve bilateral yama şeklinde veya difüz infiltrasyonlar ile karakterize, nadir (<%4) bir tutulum şeklidir. Mortalite %50 civarındadır. ALP ayırıcı tanısında, infeksiyon, aspirasyon, üremi ve kalp yetmezliği ekarte edilmelidir (13).

Tedavi

Kortikosteroidler ve immüsupressif ajanlar SLE ye bağlı İAH da rutin olarak kullanılırlar. ALP ve difüz alveolar hemoraji mortaliteye sebep olabileceğinden, pulse metilprednisolon (1000 mg/gün, ardışık 3 gün boyunca) tek başına veya oral veya pulse siklofosamid ile birlikte önerilir (4).

Mikst Konnektif Doku Hastalığı

Mikst Konnektif Doku Hastalığı (MKDH), sistemik SSc, SLE ve PM/DM'in özelliklerini içeren ayrı bir hastalık olarak 1972 yılında tanımlanmıştır. Hastaların %80'inde solunumsal tutulum izlenir. En önemli solunumsal tutulum İAH ve pulmoner fibrozistir (%20-65). YRBT de buzlu cam görünümü hemen hemen tüm hastalarda rastlanan yaygın bir bulgudur. Bunun dışında nodüller ve retiküler opasitelere de sık rastlanır ve ağırlıklı tutulum alt zonların periferidir. Bal peteği görünümü sık değildir. Otörler bu görünümünün NSİP ve UIP'e benzediğini belirtmektedirler. Mozaik görünüme hemen hemen hiç rastlanmaz ve havayolu hastalığı da diğer kollejenozlara oranla çok azdır. Pulmoner hipertansiyona bağlı proksimal pulmoner arterde genişleme ve özefagus anormallikleri görülebilir (40,41).

Diğer kollojenozlarda olduğu gibi MKDH da akciğer tutulumunun tedavisi ile ilgili kontrollü veriler yoktur. Genelde çoğu hasta kortikosteroidler ve/veya immüsupressif ajanlarla tedavi edilir. İP için genellikle düşük doz steroidle siklofosamid veya azotiopurin kombinasyonu kullanılır (4).

Kaynaklar

1. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. Allergy 2005; 60: 715-734.
2. ATS/ERS. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.
3. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. Curr opin Pulm Med 2006; 12: 346-353.
4. Antoniou KM, Margaritopoulos f, Economidio F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. Eur Respir J 2009; 33: 882-896.
5. Horton MR. Rheumatoid arthritis associated interstisiyel lung disease. Crit rev comput tomogr 2004; 45: 429-440.
6. 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 pulmonaryfunction tests. Thorax 2001; 56: 622-627.
7. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictörs of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61: 517-521.

8. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229-1236.
9. Oren JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, et al. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest* 1995; 108: 109-115.
10. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-1090.
11. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1711-1719.
12. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-732.
13. Olson AL, Brown KK. Connective tissue disease –associated lung disorders. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 225-250.
14. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005; 25: 429-435.
15. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019-2027.
16. Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-711.
17. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998; 19: 667-685.
18. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP III. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Lung Dis* 2001; 18: 243-252.
19. Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 418-429.
20. Hill CL, Nyugen AM, Roder D, et al. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 728-731.
21. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that could precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1613-1619.
22. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function, survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Arch Intern Med* 2000; 132: 947-954.
23. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-2666.
24. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026-1034.
25. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962-3970.
26. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 175-182.
27. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 687-699.

28. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, et al. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 282-289.
29. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 71-74.
30. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-638.
31. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489-1495.
32. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2230-2237.
33. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 297-301.
34. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis rheum* 2002; 47: 614-622.
35. Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med* 2007; 101: 1761-1769.
36. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 16: 1182-1185.
37. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranel J. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir j* 2003; 22: 245-250.
38. Bertoli AM, Vila LM, Apte M, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort LUMINA XLVIII: factors predictive of pulmonary damage. *Lupus* 2007; 16: 410-417.
39. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25: 583-592: vii.
40. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 94-98.
41. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006; 15: 132-137.

Resim 1: RA'li 69 yaşında erkek hastada UIP tutulumu.



Resim 2: 65 yaşında Sc'lı bayan hastada İAH.

