

KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARINDA PLEVRAL EFÜZYON

Prof. Dr. Levent TABAK

VKV Amerikan Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü

e-mail: tabaklevent@hotmail.com

Sistemik Lupus Eritematozis (SLE), romatoid artrit (RA), progresif sistemik sklerozis (PSS), dermatomyozit (DM), polimiyozitis (PM), ankilozan spondilit (AS), sjögren sendromu (SS) ve mikst konnektif doku hastalığı (MKDH) kapsayan Kollajen Doku Hastalıkları (KDH) etyolojisi tam olarak bilinmeyen otoimmün bir grup hastalıktır. KDH'da doğrudan ya da tedavinin komplikasyonu olarak akciğerlerde tutulur. KDH'da akciğer tutulumu hava yolları, damarlar, parankim, solunum kasları ve plevra tutulumu şeklinde görülebilir, tutulum adı geçen akciğer bölümlerinin tek tek ya da tümünün birden etkilenmesi şeklinde olabilir. Bu yazıda KDH'da plevra tutulumu gözden geçirilecektir.

KDH'larında plevra tutulumu nedenleri arasında plevranın mezenkimal kökenli olması, damar ve bağ dokusundan zengin olması ve viseral plevranın perilobüler bağ dokusu ile devam etmesi sayılabilir. Otoimmün hastalıklarda plevra tutulumunun mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmasına karşın örneğin SLE'de viseral plevrada immünglobulin depositlerinin gösterilmesi otoimmün bir reaksiyon sonucunda ortaya çıkan lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonunun sıvı emilimini azalttığı ve kapiller geçirgenliği artırdığını düşündürmektedir (1,2). KDH'da plevra tutulumunun sıklığı altta yatan hastalığa göre farklılık gösterir, en sık SLE ve RA'de görülür.

Sıklık

SLE'li hastalarda plevral tutulum sıklığını araştıran çalışmalarda, SLE'li hastaların %45-60'ında plöritik ağrı, %30-50'sinde klinik olarak aşikar plevral efüzyon bildirilmiştir (3,4). Ancak plevral tutulumun gerçek sıklığını belirlemek mümkün olmamaktadır zira asemptomatik ve gelip geçici plevral efüzyonlar her zaman farkedilmeyebilir. Plevral efüzyon yaşlı ve çocuklarda orta yaşlara göre daha sık

saptanır (5,6). Otopsi serilerinde ise sıklık %40-93 arasında bildirilmekle birlikte bunların çoğu SLE'nin plevrayı tutmasından ziyade SLE'nin kalp yetersizliği, venöz tromboembolizm, infeksiyon gibi komplikasyonlarına sekonder gelişen plevral tutulumlardır (7,8).

Plevra tutulumu RA'lı hastaların yaklaşık %20 sinde plöritis veya akciğer grafisinde tesadüfen plevral efüzyon şeklinde görülür ancak %5 hastada klinik belirti bulunur (9). Otopsi serilerinde ise sıklık %50 olarak bildirilmiştir (3). Plevral efüzyon daha çok aktif eklem hastalığı ve romatoid nodülleri uzun süredir bulunan hastalarda, yüksek titrede RF pozitifliği olan orta yaşlılarda, HLA-B8 ve Dw3 genetik yapısına sahip olanlarda daha sık görülür. Plöritik ağrı ve plevral efüzyon erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (10,11). PSS'nin diffüz ve sınırlı formlarında plöritik ağrı ve plevral efüzyon bildirilmiştir, ancak SLE ve RA'ya göre daha nadirdir. Diffüz formda daha siktir, ancak PSS'li hastalarda perikardit sıklığı plevral efüzyon sıklığından daha fazladır (12). Dermatomyozit/polimiyozit ve ankilozan spondilit de plevral tutulumun sıklığı, etyolojisi, seyri ve prognozu hakkında yeterli bilgi mevcut değildir (13-15). Ancak tüm bu hastalıklarda az sayıda da olsa plevral tutulum bildirilmiştir, fakat bildirilen olguların çoğunda birden fazla hastalık söz konusudur, genellikle plevral efüzyon perikardit ile birlikte ve kendiliğinden ya da steroid tedavisi ile tam olarak kaybolmuşlardır. Primer Sjögren sendromunda plöritis ve plevral efüzyon son derece nadirdir fakat RA veya SLE ile birlikte görülen sekonder sjögren sendromunda görülebilir (16).

Mikst konnektif doku hastalığında ise interstisyel tutulum ve pulmoner hipertansiyonu kapsayan pleuropulmoner belirtiler %20-80 gibi çok yüksek oranlarda bildirilmiştir. Hastalığın seyri sırasında %50 olguda plevral efüzyon, %40'ında plöritik ağrı gelişir. SLE ve RA'dan farklı olarak

MKDH'da plevral efüzyon hemen her zaman perikardit ile birlikte, tek başına görülmesi oldukça nadirdir (17). Plevral sıvı genellikle az miktardadır, tek veya çift taraflı olabilir ve genellikle kendiliğinden geriler.

Plevra Tutulumuna Ait Klinik Bulgular

SLE'li hastalarda en sık görülen belirti plöritik ağrıdır. Tek veya çift taraflı olabilir, tedaviye direnç gösterebilir. Lupus plöriti olan hastaların çoğunda ateş, öksürük, taşikardi ve nefes darlığı ağrıya eşlik eder. Plöritik ağrı SLE'li hastaların %5-10'unda hastalığın ilk açılış belirtisi olabilir. İlaça bağlı lupus sendromunda da plöritik tipte ağrı sıktır. Diğer SLE'li hastalarda ağrısız plevral efüzyon belirti ve bulguları görülür (8).

RA'lı hastalarda plevral efüzyon erkeklerde ve 50'li yaşlardan sonra daha sıktır. Hastaların yarısından fazlasında subkutan nodüller mevcuttur ve plevral efüzyon genellikle eklem belirtilerinden sonra ortaya çıkar. Hastaların %6'sında plevral efüzyon hastalığın ilk belirtisi olabilir, %11 hastada ise plevral ve sistemik belirtiler eş zamanlıdır (18). Hastaların %20'sinde plevral efüzyon sistemik belirtilerin başlamasından 10 veya daha fazla yıl sonra geç olarak ortaya çıkabilir (18). Plevral efüzyon gelişimi ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Özellikle nodüler plöropulmoner hastalığı olan RA'lı orta yaşlı hastalarda ampiyem ve pnömotoraks gelişebilir, bu hastalarda ampiyem ve pnömotoraksa ait belirti ve bulgular saptanabilir.

Diğer kollagen doku hastalıklarında plevral tutulum seyrek ve plevral efüzyon genellikle az miktarda olup klinik belirti veya bulguya nadiren rastlanır, sıvı kendiliğinden veya antienflamatuar tedavi ile hızla kaybolur. Ancak perikardit ile birlikte olanlarda perikardite ait belirti ve bulgular görülebilir.

Radyolojik Görüntüleme

SLE'de hastaların %50'sinde plevral efüzyon bilateraldir, genellikle her iki tarafta eşittir, az miktardadır ancak tüm hemitoraksı dolduracak şekilde olabilir. Ayrıca alveoler infiltrasyon, bazallerde atelektazi, kardiyomegali ve perikardiyal efüzyonda görülebilir (19).

RA plevral efüzyon %25 hastada bilateraldir, her iki tarafta eşit oranda görülür. Genellikle az miktardadır, nadiren masif olabilir. Gelip geçici, tekrarlayan veya kronik plevral efüzyon şeklinde seyredebilir. Hastaların %30'unda eş zamanlı interstisyel akciğer tutulumu, nekrobiyotik nodüller ve eşlik eden pnömotoraks görülebilir (10).

RA ve SLE'de gelişen plevral efüzyonların ultrasonografik incelemesinde görünüm anekoik, kompleks septalı ya da fibrinden zengin ise homojen ekojenik olabilir. Plevra kalınlaşması ve parenkim lezyonlarında ultrasonografi ile görüntülenebilir (20).

Tanı

Kollajen vasküler hastalıklarda plevral tutulum tanısı detaylı bir hikaye ve fizik muayene sonrası sıvının incelenmesi ile yapılır. KVH'da plevral efüzyon eksüda karakterindedir. Sıvının görünümü SLE'de sarı veya serosanginöz, RA'da bulanık, yeşilimsi-sarı veya opak olabilir, diğer KVH'da ise berrak açık sarı renktedir (21).

Plevra sıvısının hücre içeriği nötrofil ve monositlerden zengindir, ancak hastalık eskidikçe lenfositler daha baskın hale gelebilir. SLE'ye bağlı plevral efüzyonda nadiren olsa LE hücreleri bulunabilir ancak LE hücreleri SLE dışında ilaca bağlı lupus plörezilerde, RA plörezilerde ve bazen malign plevral efüzyonlarda da bulunabileceğini unutmamak gerekir (22). Benzer şekilde RA'ya bağlı plevral efüzyonlarda ragosit adı da verilen RA hücreleri görülebilir ama bunların tıpkı LE hücreleri gibi tanıya katkısı yoktur (23).

RA dışındaki hastalıklarda plevra sıvısı pH'sı >7.2'dir, RA'da pH'nın düşük olmasının nedeni yüksek oranda glukoz metabolizmasına bağlı laktat ve karbon dioksit birikimidir. Plevra sıvısı glukoz düzeyi özellikle RA'ya bağlı plevral efüzyonların tanısı için çok önemlidir. Kan şekeri normal olan RA'lı hastaların plevral sıvı glukoz düzeyleri %63 olguda <20 mg/dl, %83'ünde ise <50 mg/dl'dir (24). Sıvıda bakteri ve tüberküloz basilinin olmaması koşulu ile plevra sıvısı glukoz düzeyinin <30 mg/dl olması RA'ya bağlı plevral efüzyon tanısı için yeterli kabul edilir (25). RA'da başlangıçta plevra sıvısı glukoz düzeyi biraz daha yüksek olabilir ancak normal yani kan şekere yakın değerler RA'ya bağlı plevral efüzyonu ekarte etmek için yeterlidir (24). SLE ve diğer KVH'da ise plevra sıvısı glukoz düzeyi hafifçe düşük olabilir ama hemen her zaman > 60 mg/dl'dir.

Plevra sıvısında ANA titresinin >1:60 ve plevra sıvısı/serum oranının >1 olması SLE tanısını düşündürür ancak tanı için yeterli değildir. Yüksek ANA düzeyleri örneğin >1:640 ise diğer hastalıklarda çok nadir olarak bu kadar yüksek bulunabildiğinden tanı için değerlidir. Benzer şekilde serum ANA düzeylerinin düşük veya negatif olduğu hastalarda plevra sıvısında serum düzeyinden yüksek ANA düzeyi lupus plöreziyi diğer plörezi nedenlerinden ayırt etmede kullanılabilir (26). SLE'li hastaların çoğunda ssDNA, dsDNA ve ribonükleoprotein'e karşı ANA'larda pozitif ancak bunların çoğu plevra sıvısında gösterilemez (27), sadece anti-ribonükleoprotein pozitifliği ile SLE'de plevral sıvı gelişimi arasında zayıfda olsa bir ilişki olduğu bildirilmiştir (28). RA'ya bağlı plevral efüzyonlarda kompleman C3 ve C4 düzeyleri düşük, Romatoid Faktör titresini ise yüksek olarak bildirilmiştir. Kompleman düzeylerinin rutin ölçümü tanı için önerilmez (29). Serum düzeylerine göre daha yüksek ya da 1:320 titre üzerindeki RF düzeyleri RA'ya bağlı plevral efüzyon tanısı için destekleyici kabul edilir. RF'nin negatif olması ise tanıyı reddetmez. SLE'li hastaların plevra sıvılarında RF düşük titrelerde pozitif bulunabilir (30).

Plevra sıvısında total lipid ve kolesterol düzeyi yüksekliği RA'ya bağlı plevral efüzyonlarda nekrobiyotik nodüllerin plevraya açılması sonucu görülebilir. Sıvı tetkiki sırasında şilöz ya da opak görünümde sıvı ile karşılaşıldığında kolesterol ve lipid ölçülmesi ayırıcı tanı için yararlı olur (31). SLE, PSS ve MKDH başta olmak üzere KDH'na bağlı plevral sıvılarda yüksek CA 125 düzeyleri bildirilmiştir. Serumda CA 125 düzeylerinin yüksek olması KDH'da serozitin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (32-33). Serum, bronkoalveoler lavaj ve sinovyal sıvılarda olduğu gibi başta SLE olmak üzere KVH'lara bağlı plevral sıvılarda CD/13 aminopeptidaz N düzeyi ölçümlerinin tanı açısından anlamlı olduğu da bildirilmiştir (34).

SLE de torakoskopide viseral plevra üzerinde nodüller görülebilir ve biyopsi örneklerinde immunfloresans ile immunoglobulin depozitleri gösterilebilir (19,35) ancak çoğu kez kronik plörit tanısı. RA da ise kalınlaşmış viseral ve paryetal plevra görülür ve biyopsilerde normalde bulunan mesotelial hücre tabakasının yer yer fokal multinükleer dev hücreleri içeren psödostratifiye epitelooid bir tabaka ile örtüldüğü ve kolesterol yarıkları içerdiği görülür. RA'da granülom ve nekrotik nodüllerin torakoskopide görülmesi ya da iğne biyopsileri ile histopatolojik olarak gösterilmesi rutin olarak mümkün değildir (36,37). Bu nedenlerle plevra biyopsisi KDH'nın plevra tutulumunu göstermekten ziyade tüberküloz ve malignite gibi diğer tanıları dışlamak amacı ile yapılır.

Tedavi

SLE'ye bağlı plevral efüzyonlarda tedavi semptomların şiddetine göre değişir. Az miktarda, tek taraflı ve asemptomatik sıvılar tedavi gerektirmez. Plevra sıvısı olmaksızın plöritik ağrısı olanlarda nonsteroid antienflamatuar tedavi yeterli olabilir. Kortikosteroidler tedavide kullanılan temel ajanlardır. SLE'ye bağlı plörit ve plörezi kortikosteroid tedavisine çok iyi yanıt verir ancak yüksek dozlara çıkmak ya da immun-supresif ajanlar ile kombine etmek gerekebilir (38). Yanıtsız olgularda plörodezi uygulanması gerekebilir (39).

RA'ya bağlı plöritis ve plevral sıvılarda hasta asemptomatik ise tedavi gerekmez. Tedavi gereken hastalarda nonsteroid antienflamatuar ajanlar kullanılabilir. Bazı hastalar kortikosteroid tedaviye çok iyi yanıt verirken bazıları yanıt vermeyebilir, plevral boşluğu kortikosteroid uygulamasının etkinliği ise tartışmalıdır (40,41). Yanıt verenlerde idame tedavi altında sıvı nüks edebilir. Nadiren tekrarlayan plevral sıvı veya plevra kalınlaşması için cerrahi girişim gerekebilir (42).

Diğer KDH'daki plörit ve plöreziye yaklaşım da çok farklı değildir. Sistemik hastalığın tedavisi yanısıra semptomatik veya tedaviye refrakter olgularda plörodezi uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 1-18.
2. Aiello M, Chetta A, Marangio E, Zompatori M, Olivieri D. Pleural involvement in systemic disorders. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 441-7.
3. Hunninghake GW, Fauci AS. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 471-503
4. Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rozenman J, Frankl O. Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. Prognostic and therapeutic implications. *Chest* 1985; 88: 129-35.
5. Baker SB, Rovira JR, Champion EW, Mills JA. Late onset systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979; 66: 727-32.
6. Gedalia A, Molina JF, Molina J, Uribe O, Malagon C, Espinoza LR. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study of African Americans and Latin Americans. *J Natl Med Assoc* 1999; 91: 497-501.
7. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981; 71: 791-8.
8. Miller LR, Greenberg SD, McLarty JW. Lupus lung. *Chest* 1985; 88: 265-9.
9. Hyland RH, Gordon DA, Broder I, et al. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; 10: 395-405.
10. Jurik AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 217-24.
11. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 368-78.
12. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1320-3.
13. Lakhanpal S, Lie JT, Conn DL, Martin WJ. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 23-9.
14. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 496-502.
15. Erkan L, Uzun O, Findik S, Atici AG, Ozkaya S. Isolated pleural and pericardial effusion in a patient with ankylosing spondylitis. *Respir Med* 2007; 101: 356-8.
16. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88: 226-9.
17. Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 733-46.
18. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47: 501-20.
19. Keane MP, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55: 159-66.
20. Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 443-8.

21. Faurshou P, Francis D, Faarup P. Thoracoscopic, histological, and clinical findings in nine case of rheumatoid pleural effusion. *Thorax* 1985; 40: 371-5.
22. Makashir R, Jayaram G. Lupus erythematosus cells in pleural fluid. *Diagn Cytopathol* 1988; 4: 273-4.
23. Faurshou P. Decreased glucose in RA-cellpositive pleural effusion: correlation of pleural glucose, lactic dehydrogenase and protein concentration to the presence of RA-cells. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 272-7.
24. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971; 128: 764-8.
25. Carr DT, McGuckin WF. Pleural fluid glucose. Serial observation of its concentration following oral administration of glucose to patients with rheumatoid pleural effusions and malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 302-5.
26. Khare V, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell GD Jr. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866-71.
27. Ferreiro JE, Reiter WM, Saldana MJ. Systemic lupus erythematosus presenting as chronic serositis with no demonstrable antinuclear antibodies. *Am J Med* 1984; 76: 1100-5.
28. Swaak AJ, Huysen V, Nossent JC, Smeenk RJ. Antinuclear antibody profiles in relation to specific disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1990; 9: 82-94.
29. Hunder GG, McDuffie FC, Hepper NG. Pleural fluid complement in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1972; 76: 357-63.
30. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions: a comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other diseases. *Ann Intern Med* 1980; 92: 748-52.
31. Ferguson GC. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. *Thorax* 1966; 21: 577-82.
32. Kimura K, Ezoe K, Yokozeki H, Katayama I, Nishioka K. Elevated serum CA125 in progressive systemic sclerosis with pleural effusion. *J Dermatol* 1995; 22: 28-31.
33. Yucel AE, Calguneri M, Ruacan S. False positive pleural biopsy and high CA125 levels in serum and pleural effusion in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 197-9.
34. Dan H, Tani K, Hase K, Shimizu T, Tamiya H, Biraa Y, Huang L, Yanagawa H, Sone S. CD13/aminopeptidase N in collagen vascular diseases. *Rheumatol Int.* 2003; 23: 271-6.
35. Mathlouthi A, Ben MS, Merai S, Kovitz KL, Slabbynck H, Djenayah F. Massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus: thoracoscopic and immunohistological findings. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 34-6.
36. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 476-81.
37. *BTS Guidelines for the Management of Pleural Disease, Thorax* 2003; 58 (supplement 2):ii3
38. Sahn SA. The pleura. State of the art. *Am Rev respir Dis* 1988; 138: 184-234
39. Kaine JL. Refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus treated with talc poudrage. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 61-4.
40. Joseph J, Sahn SA. Connective tissue diseases and the pleura. *Chest* 1993; 104: 262-70.
41. Russell ML, Gladman DD, Mintz S. Rheumatoid pleural effusion: lack of response to intrapleural corticosteroid. *J Rheumatol* 1986; 13: 412-5.
42. Brunk JR, Drash EC, Swineford O Jr. Rheumatoid pleuritis successfully treated with decortication. Report of a case and review of the literature. *Am J Med Sci* 1966; 251: 545-51.