

# *Alterações de tomografia pulmonar de alta resolução em pacientes com artrite reumatoide e suas associações com variáveis clínicas, demográficas, sorológicas e terapêuticas*

Thelma Larocca Skare<sup>1</sup>, Irene Nakano<sup>2</sup>, Dante Luiz Escuissiato<sup>3</sup>, Renato Batistetti<sup>4</sup>, Tales de Oliveira Rodrigues<sup>4</sup>, Marília Barreto Silva<sup>5</sup>

## RESUMO

**Justificativa:** Pacientes com artrite reumatoide (AR) têm manifestações extra-articulares em até 50% dos casos **Objetivo:** Estudar a prevalência das alterações pulmonares à tomografia computadorizada de alta resolução em pacientes com AR e sua associação com variáveis demográficas, clínicas, sorológicas e terapêuticas. **Método:** Estudaram-se 71 pacientes com AR para idade de início da doença, tempo de doença, sexo, tabagismo, presença de nódulos reumatoides, síndrome de Sjögren secundária, fator reumatoide, presença de anti-CCP e fator antinuclear, queixas respiratórias, uso de medicamentos e achados pulmonares à tomografia de alta resolução. Resultados: Existiam alterações tomográficas em 55% dos pacientes, sendo as mais comuns as presenças de vidro fosco, bandas parenquimatosas, bronquiectasias de tração e faveolamento. Nenhuma das variáveis clínicas estudadas se associou aos achados tomográficos, exceto a duração de doença que foi maior em pacientes com nódulos pulmonares e lesões reticulares (vidro fosco). **Conclusões:** Existe uma alta prevalência de alterações tomográficas na população de AR, as quais não se associam com variáveis clínicas, sorológicas, terapêuticas e demográficas salvo tempo de duração da doença.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide; lesão pulmonar; tomografia.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(4):325-37] ©Elsevier Editora Ltda

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença relativamente comum que afeta cerca de 1% da população, incidindo principalmente em mulheres.<sup>1</sup> Caracterizada pela presença de uma poliartrite aditiva com alto potencial deformante, a AR é uma doença sistêmica que, entre outros órgãos, envolve os pulmões.<sup>2</sup>

O espectro das manifestações pulmonares da AR é amplo, indo de pleurites e nódulos a lesões intersticiais.<sup>2</sup> Há uma

grande variabilidade na literatura acerca da prevalência de alterações pulmonares nestes pacientes. Parte dessa variabilidade pode ser explicada pelo *background* genético da população estudada, haja vista a influência de genes como os do HLA DR4 e HLA DR1,<sup>2,3</sup> entre outros, no fenótipo dessa doença. Polimorfismos dos genes do HLA-B40 e B54 estão associados à presença de alterações pulmonares, em especial com fibrose e bronquiólites.<sup>4,5</sup> Além disso, medicamentos utilizados no tratamento dessa entidade podem responder em parte pelos

Recebido em 18/1/2011. Aprovado, após revisão, em 30/4/2011. Comitê de Ética da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba n- 6824/08. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR, Brasil.

1. Doutorado pelo Instituto de Pesquisas Médicas, HUEC-PR; Professor Titular da Disciplina de Reumatologia da Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná

2. Mestre; Médica-radiologista do Serviço de Imagem do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

3. Especialista; Médico-radiologista do DAPI (Clínica de Diagnóstico Avançado por Imagem)

4. Aluno de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná

5. Médica-especialista em Reumatologia; Mestrado pela Universidade Federal do Paraná

Correspondência para: Thelma L Skare. Rua João Alencar Guimarães, 796. Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80310-420. E-mail: tskares@onda.com.br

achados pulmonares em um paciente com AR. Leflunomida, metotrexato e sulfassalazina têm sido implicadas em doenças pulmonares intersticiais,<sup>2</sup> metotrexato<sup>6</sup> e leflunomida<sup>7</sup> são considerados possíveis indutores de aparecimento de nódulos não só periféricos como viscerais. O fumo, por sua vez, um agente potencialmente danoso para os pulmões é, também, um fator agravante da AR ocasionando o aparecimento não só de uma doença mais agressiva como com mais manifestações extra-articulares.<sup>3</sup>

No presente trabalho procurou-se estudar os achados tomográficos de pacientes com AR de uma população de um único centro de reumatologia do Sul do Brasil, e sua possível correlação com achados clínicos e sorológicos da doença.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local sendo obtido consentimento livre e esclarecido dos participantes. Foram estudados 71 pacientes com no mínimo quatro critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia para AR,<sup>8</sup> sendo 10 homens e 61 mulheres com idade entre 31 e 84 anos (média de  $58,7 \pm 10,4$ ) e tempo médio de duração de doença de  $11,8 \pm 6,9$  anos. Os pacientes foram escolhidos de acordo com a ordem da consulta agendada e concordância em participar do estudo. Foram excluídos pacientes grávidas, com DPOC, história anterior de tuberculose, história de cirurgias e irradiação em caixa torácica.

Os dados observados por análise de prontuário incluíam: idade de início da AR, presença de nódulos, síndrome de Sjögren associada,<sup>9</sup> presença de autoanticorpos como fator reumatoide (FR), antipeptídeo cíclico citrulinado (CCP) e fator antinuclear (FAN), uso de medicamentos e de exposição ao fumo (fumantes atuais e ex-tabagistas). A seguir, através de entrevista estruturada, obtiveram-se dados quanto à presença atual de queixas respiratórias (tosse, dor torácica e dispneia) e índice funcional.<sup>10</sup>

Todos esses pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada (TAC) de alta resolução, em decúbito dorsal, utilizando-se tomógrafos da marca *Siemens Somatom SpiritT 2* canais e *GE Healthcare LightSpeed Pro.16* canais. Utilizou-se a seguinte técnica: os cortes axiais foram obtidos em inspiração máxima, com cortes de espessura de 1 a 2 mm, intervalo de tempo de 500 ms- 1,5 segundo, incremento de 10 mm, reconstrução da imagem com matriz de alta resolução (512 x 512), nível médio da janela de -700 a -1.000 HU para avaliação do parênquima pulmonar, com largura de janela de 1.000 HU. Para a avaliação do mediastino, foi utilizada uma janela em torno de 30-50 HU, com largura de janela de 400 HU,

com 120 Kvp e amperagem modulada automaticamente (120 a 250 mA). Não foi administrado meio de contraste EV iodado em nenhuma fase do exame. Alguns exames apresentavam reformatações multiplanares. As tomografias foram lidas por dois radiologistas, um deles (DLE) com dedicação exclusiva em Radiologia Torácica, os quais não estavam cientes dos demais dados dos pacientes. Para fins de análise estatística, os achados foram classificados em três grupos principais:

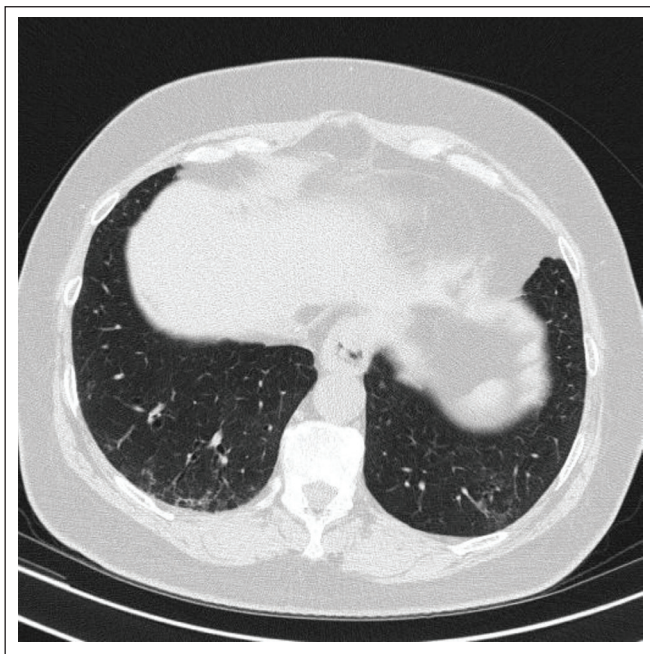
- Lesões pulmonares com aumento da densidade pulmonar: vidro fosco típico posterior e periférico; vidro fosco atípico; vidro fosco típico focal; consolidação não segmentar focal; consolidação não segmentar multifocal; consolidação segmentar focal.
- Lesões pulmonares com padrão nodular: nódulos perilinfáticos, nódulos centrolobulares, nódulos aleatórios, nódulos em brotamento (com ramificações) nódulos escavados e massas.
- Lesões pulmonares com padrão reticular: espessamento peribrônquico, espessamento septal, espessamento de interstício intralobular, bandas parenquimatosas, distorção arquitetural, bronquiectasia de tração, faveolamento.

Os dados obtidos foram coletados em tabelas de frequência e de contingência; foram utilizados os testes de Fisher e de Qui-quadrado para testes de associação de variáveis nominais e de Mann Whitney e *t* de Student não pareado para variáveis numéricas com auxílio do *software Graph Pad Prism*. Significância adotada de 5%.

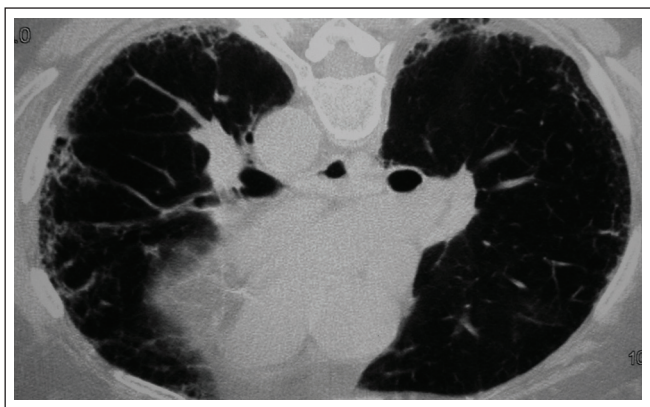
## RESULTADOS

### Análise da população estudada

A idade de início da AR na amostra estudada variou entre 22 e 73 anos (média de  $43,9 \pm 11,0$  anos). Cerca de 24/67 (35,8%) eram tabagistas e ex-tabagistas e 43/67 (64,1%) não tinham sido expostos ao fumo. Havia nódulos reumatoides em 11/68 (16,1%) e síndrome de Sjögren secundária em 9/61 (14,7%). Em 51/71 (71,8%) eram positivos para FR; em 24/32 (75%) havia a presença do anticorpo anti-CCP e em 19/69 (27,5%) existia positividade para o FAN. No que se refere à classe funcional 27/66 (40,9%) eram classe 1; 29/66 (43,9%) eram classe 2; 3/66 (4,5%) eram classe 3 e 7/66 (10,6%) eram 4. O tratamento incluía azatioprina em 4/71 (5,6%), leflunomida em 24/71 (33,8%), metotrexato em 45/71 (63,3%), anti-TNF- $\alpha$  em 7/71 (9,8%), sulfassalazina em 11/71 (15,4%) e antimaláricos em 43/71 (60,5%).



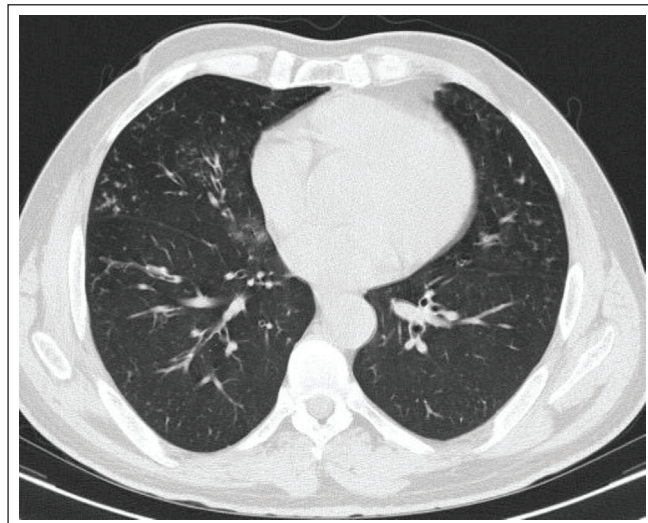
**Figura 1A**  
TAC de tórax mostrando padrão reticular que acomete as regiões subpleurais e distorção da arquitetura pulmonar e áreas de faveolamento.



**Figura 1B**  
Tomografia mostrando aumento da atenuação pulmonar com visibilização dos brônquios e vasos através da área pulmonar comprometida em segmentos basais posteriores dos lobos inferiores.

No que se refere às queixas respiratórias: havia dispneia em 12/65 (18,4%); tosse em 6/66 (9,0%) e dor torácica em 29/66 (43,9%). Em 30/67 (44,7%) dos pacientes não havia queixas referentes ao aparelho respiratório.

Os achados tomográficos dessa população encontram-se na Tabela 1 e ilustrados na Figura 1.



**Figura 1C**  
Tomografia mostrando espessamento das paredes brônquicas em lobo inferior e médio à direita, com nódulos centrilobulares acompanhados de opacidades lineares e nodulares.

**Tabela 1** Achados de tomografia torácica em 71 pacientes com artrite reumatoide

Achado	N	%
Normal	32/71	45,0
Espessamento peribrônquico	3/71	4,2
Espessamento septal	5/71	7,0
Espessamento de interstício	7/71	9,8
Bandas parenquimatosas	14/71	19,7
Distorção arquitetural	11/71	15,4
Bronquiectasias de tração	13/71	18,3
Faveolamento	9/71	12,6
Nódulos pequenos Perilinfáticos	1/71	1,4
Nódulos centrilobulares	1/71	1,4
Nódulos aleatórios	5/71	7,0
Vidro fosco periférico	17/71	23,9
Vidro fosco atípico	8/71	11,2
Vidro fosco focal	3/71	4,2

Obs: Nenhum paciente apresentou consolidações, nódulos em brotamento ou escavados.

### Estudos de associação com achados de aumento de densidade de parênquima à tomografia

A análise dos casos com aumento de densidade de parênquima à tomografia (presentes em 23/71 ou 32,3%) mostrou os dados da Tabela 2. Como pode ser observado, nenhuma das variáveis

**Tabela 2** Estudo das variáveis demográficas, clínicas, sorológicas e terapêuticas em 71 pacientes com artrite reumatoide com e sem aumento de densidade em parênquima pulmonar à tomografia de tórax de alta resolução

	Com aumento de densidade em parênquima (n = 23)	Sem aumento de densidade em parênquima (n = 48)	P
Idade média ao diagnóstico em anos	49,78 ± 10,23	44,9 ± 11,10	0,08
Tempo médio de doença em anos	12,57 ± 7,06	11,37 ± 6,96	0,50
Gênero (feminino/masculino)	18/5	45/3	0,10
Tabagismo	6/21–28,5%	19/46–41,3%	0,41
Nódulos reumatoides	3/23–13,0%	8/45–17,7%	0,73
Síndrome de Sjögren secundária	1/19–5,2%	8/41–19,5%	0,24
Presença de fator reumatoide	18/22–81,8%	32/47–68,0%	0,26
Presença de anti-CCP	10/12–83,3%	17/20–85%	1,00
Presença de FAN	7/22–31,8%	11/45–24,4%	0,78
Uso de metotrexato	11/22–50%	34/45 – 75,5%	0,052
Uso de leflunomida	8/22 – 36,3%	16/45–35,5%	1,00
Uso de sulfasalazina	4/22–18,1%	7/45–16,6%	1,00
Uso de anti-TNF-α	3/23–13,0%	4/48–8,3 %	0,67
Classe funcional			
1	7–31,8%	19–51,3%	0,42
2	10–45,4%	13–35,13%	
3	2–9,0%	1–2,7%	
4	3–13,3%	4–10,8%	
Tosse	4/22–18,1%	2/43–4,65%	0,16
Dispneia	5/22–22,7%	7/43–16,27%	0,52
Dor	5/22–22,7%	23/43–53,4%	0,03

CCP: peptídeo cíclico citrulinado; FAN: fator antinuclear; TNF: fator de necrose tumoral.

**Tabela 3** Estudo das variáveis demográficas, clínicas, sorológicas e terapêuticas em 71 pacientes com artrite reumatoide com e sem lesões nodulares à tomografia de tórax de alta resolução

	Com nódulos (n = 7)	Sem nódulos (n = 64)	P
Idade média ao diagnóstico em anos	3,29 ± 10,11	46,90 ± 11,10	0,41
Tempo médio de doença em anos	20,14 ± 5,11	10,82 ± 6,52	0,0005
Gênero (feminino/masculino)	7/7	56/8	1,0
Tabagismo	2/5–40%	23/63–36,5%	1,0
Nódulos reumatoides	1/7–14,3%	10/51–19,6%	1,0
Síndrome de Sjögren secundária	1/6–16,6%	6/52–11,5%	0,54
Presença de fator reumatoide	6/7–85,7%	44/62–70,9%	0,66
Presença de anti-CCP	4/4–100%	23/28–82,1%	1,0
Presença de FAN	1/6–16,6%	17/61–27,8%	1,0
Uso de metotrexato	4/7–57,1%	41/61–67,2%	0,23
Uso de leflunomida	2/7–26,6%	22/61–36,06%	1,0
Uso de anti-TNF-α	0/7	7/64–10,9%	1,0
Classe funcional			
1	4–57,1%	22–37,9 %	0,32
2	2–28,5%	27–46,5%	
3	1–14,28%	2–3,4%	
4	0	7–12,0%	
Tosse	2/7–28,5%	4/61–6,5%	0,11
Dispneia	2/7–28,5%	10/61–16,4%	0,59
Dor torácica	3/7–42,8%	26/61–42,6%	1,00

CCP: peptídeo cíclico citrulinado; FAN: fator antinuclear; TNF: fator de necrose tumoral.

estudadas mostrou associação com as alterações tomográficas em questão, exceto a presença de dor torácica - que demonstrou ser uma associação negativa.

### Estudo de associação das lesões pulmonares de padrão nodular

A análise dos casos que mostravam presença de nódulos (presentes em 7/71–9,8%) resultou nos achados da Tabela 3. Nesta tabela, destaca-se a maior presença de nódulos nas doenças com maior tempo de evolução.

### Estudo de associação com lesões de padrão reticular

O resultado da análise de associação de presença de lesões de padrão reticular (presentes em 27/71 ou 38%) com as variáveis estudadas encontra-se na Tabela 4. Novamente, a única associação positiva é da presença de lesões reticulares em pacientes com doença de maior duração.

## DISCUSSÃO

A AR é considerada de maneira tradicional uma doença que envolve as articulações. Todavia, calcula-se que até 50% dos pacientes têm algum tipo de manifestação extra-articular, incluindo: serosites, pneumonites, neurite periférica, nódulos, esclerites etc.<sup>2</sup> Nesse estudo, revisou-se a prevalência das manifestações pulmonares vistas à tomografia de alta resolução em um grupo de pacientes do Sul do Brasil, procurando-se correlacionar tais achados com variáveis clínicas, sorológicas e de tratamento. A análise dos dados do presente estudo mostra que a maioria dos pacientes com AR (55% deles) tem algum tipo de alteração tomográfica. Esta alta prevalência de achados pode ser confirmada por outros autores como Zrou *et al.*<sup>11</sup> que encontraram alterações em 49,3% de 75 pacientes da Tunísia, por Bilgicki *et al.*<sup>3</sup> que encontraram-nas em 67,3% de 52 pacientes na Turquia. Já Teraski *et al.*,<sup>12</sup> estudando pacientes com AR e que também tinham sintomas respiratórios encontrou alterações tomográficas em 90% deles.

**Tabela 4** Estudo das variáveis demográficas, clínicas, sorológicas e terapêuticas em 71 pacientes com artrite reumatoide com e sem lesões pulmonares de padrão reticular à tomografia de tórax de alta resolução

	Com lesões de padrão reticular (n = 27)	Sem lesões de padrão reticular (n = 44)	P
Idade média ao diagnóstico em anos	49,04 ± 9,594	45,02 ± 11,60	0,14
Tempo médio de doença em anos	13,88 ± 6,747	10,57 ± 6,876	0,05
Gênero (feminino/masculino)	23/4	40/4	0,46
Tabagismo	9/24–37,5%	16/44–36,3%	1,0
Nódulos reumatoides	2/24–8,3%	9/43–20,9%	0,30
Síndrome de Sjögren secundária	1/25–4%	8/36–22,2%	0,06
Presença de fator reumatoide	19/25–76%	31/44–70,4%	0,78
Presença de anti-CCP	10/13–76,9%	17/19–89,4%	0,37
Presença de FAN	8/25–32%	9/43–20,9%	0,40
Uso de metotrexato	14/24–58,3%	31/43–72,0%	0,25
Uso de leflunomida	10/24–41,6%	14/43–32,5%	0,59
Uso de sulfassalazina	4/24–16,6%	7/43–16,2%	1,00
Uso de anti-TNF-α	4/27–14,8%	3/44–6,8%	0,41
Classe funcional			
1	11/25–44%	15/43–34,8%	0,64
2	10/25–40%	19/43–44,1%	
3	2/25–8%	1/43–2,3%	
4	2/25–8%	5/43–11,6%	
Tosse	3/25–12%	3/40–7,5%	0,66
Dispneia	2/25–8%	10/43–23,2%	0,18
Dor torácica	7/25–28%	22/41–53,6%	0,07

CCP: peptídeo cíclico citrulinado; FAN: fator antinuclear; TNF: fator de necrose tumoral.

As alterações mais prevalentes foram as de aspecto reticular seguidas pelas de aumento de densidade de parênquima. Poucas foram as associações positivas com achados demográficos e clínicos. Descreve-se que a doença intersticial pulmonar tende a ser mais comum em pacientes do sexo masculino, naqueles com presença de FR em altos títulos e nos com doença articular mais grave e deformante.<sup>13,14</sup> Contudo, tais achados não puderam ser confirmados em nossa amostra, onde se notou uma distribuição igual nos dois gêneros, nas diferentes classes funcionais e naqueles com e sem FR, anti CCP e FAN, embora não tenha sido feita uma análise dos títulos desses autoanticorpos. De maneira semelhante, a série estudada por Bilgicki *et al.*<sup>3</sup> também não demonstrou associação de lesão pulmonar com sexo masculino. Por outro lado, em nosso estudo, demonstrou-se que lesões nodulares e reticulares são mais comuns em pacientes de AR com maior tempo de doença.

Já a associação entre doença pulmonar da AR com tabagismo é controversa. O uso do fumo tem sido identificado como fator predisponente para doença pulmonar na AR por vários autores,<sup>15,16</sup> mas outros já demonstraram uma falta de associação entre estas duas variáveis,<sup>3</sup> tal como pode ser observado nos dados presentes.

É interessante observar que não se conseguiu demonstrar nenhuma associação entre os achados de tomografia e as queixas respiratórias de dor, tosse e dispneia. Algumas explicações são possíveis para esses achados. A primeira delas é a de que pacientes de AR, sofrendo de muitas alterações musculoesqueléticas, podem apresentar dor torácica não associada a causas pulmonares. A segunda é a que a dificuldade de mobilização desses pacientes, gerada pela incapacidade secundária à AR, não permite a percepção da dispneia a não ser em situações mais avançadas.

Por último, na presente série, nenhum dos medicamentos estudados mostrou associar-se a alterações tomográficas. Metotrexato é atualmente a droga modificadora de doença mais utilizada no tratamento da AR e tem sido associada à toxicidade pulmonar. Não existem dados acerca de envolvimento pulmonar pelo metotrexato em nossa população. Cotin *et al.*<sup>17</sup> mostraram haver uma deterioração da função pulmonar em pacientes usuários de metotrexato, porém tais achados não eram significantes clinicamente. Outros não acharam alterações em função ou achados tomográficos em pacientes com AR submetidos a diferentes tipos de tratamento.<sup>3</sup>

O presente estudo tem por limitações o número de pacientes da amostra (n = 71) e a análise retrospectiva de dados laboratoriais (FAN, FR e anti CCP). A primeira delas pode ser responsável por erros estatísticos do tipo 2, impedindo o aparecimento de algumas associações com as variáveis estudadas.

Concluindo, pode-se dizer que, em nossa população de AR, há uma alta prevalência de anormalidades à tomografia, sendo as mais comuns as de padrão reticular e de aumento de densidade de parênquima. Essas alterações não guardam associação com o sexo do paciente, a presença de auto-anticorpos, a classe funcional e o tabagismo; alterações reticulares e nódulos são mais comuns naqueles com doença de longa duração. Finalmente, não se encontrou associação entre alterações tomográficas e uso de diferentes tipos de medicamentos utilizados para tratamento da AR.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. *Crit Care Clin* 2002; 18:841-54
2. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung Disease in Rheumatoid arthritis. *Cur Opin Rheumatol* 2008; 20:340-6.
3. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, ÇelenkÇ-Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis; *Rheumatol Int* 2005; 429-35.
4. Sugiyama Y, Ohno S, Kano S. Diffuse panbronchiolitis and rheumatoid arthritis: a possible correlation with HLA B54. *Inter Med* 1994; 33:612-4
5. Charles PJ, Sweatman MC, Marckwick JR, Maini RN. HLA B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers* 1991; 9:97-101.
6. Balbir-Gurman A, Guralnik L, Best LA, Vlodavsky E, Yigla M, Menahem-Nahir A *et al.* Accelerated pulmonary nodulosis and sterile pleural effusion in a patient with psoriatic arthropathy during methotrexate therapy: a case report. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:29-30.
7. Rozin A, Yigla M, Guralnik L, Keidar Z, Vlodavsky E, Rozenbaum M *et al.* Rheumatoid lung nodulosis and osteopathy associated with leflunomide therapy. *Clin Rheumatol* 2006; 25:384-8.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatology Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE *et al.* Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American European consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-8.
10. Klippel JH, Dieppe PA. Selected measures for outcome assessment of rheumatic diseases. In Klippel JH, Dieppe PA (Eds). *Rheumatology* 1998, 2<sup>nd</sup> Ed, Mosby, London, vol.2, S-A:1-12.
11. Zrour SH, Touzi M, Bejia I, Golli M, Rouatbi N, Sackly N *et al.* Correlations between high resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis. Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine* 2005; 72:41-7.
12. Teraski H, Fujimoto K, Hayabuchi N, Ogoh, Fukuda T. Respiratory symptoms in rheumatoid arthritis: relation between high resolution CT findings and functional impairment. *Rad Med* 2004; 22:179-85.

13. Gabay 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; 156:528-5.
14. Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of Pulmonary abnormalities on high resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35:1513-21.
15. Turesson C, Jacobsson LTH. Epidemiology of extra articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 33:65-72.
16. 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 X Ray and pulmonary function tests. *Thorax* 2001; 56:622-7.
17. Cottin V, Tebib J, Massonnet B, Souquet PJ, Bernard J. Pulmonary function in patients receiving long term low dose methotrexate. *Chest* 1996; 109:933-8.