

Romatoid artrit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease

Cemal Bes

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul

Özet

Yoğun bağ dokusu içermesi ve kanlanmanın fazla olması nedeniyle akciğerler, diğer sistemik bağ dokusu hastalıklarında olduğu gibi romatoid artrit'te (RA) de sıklıkla etkilenir. Interstisyel akciğer hastalığı (IAH), RA'nın seyri sırasında görülebilecek akciğer tutulumu türlerinden biri olup hastaların prognozunu olumsuz yönde etkiler. Genetik yatkınlık, sigara, romatoid faktör pozitifliği ve anti-sitrülline peptid (anti-CCP) varlığı RA'lı hastalarda IAH'nın ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörlerdir. Diğer yandan RA tedavisinde kullanılan metotreksat, leflunomid, anti-TNF alfa ve rituksimab gibi ilaçlar da bazen IAH'nın gelişmesine veya IAH'nın progresyonuna yol açabilir. RA'lı hastalarda IAH tanısını erken dönemde koymak ve bu tabloya zemin hazırlayan faktörleri ortaya çıkarmak, hastalığın tedavisinde ve takibinde önemli kolaylıklar sağlayacaktır. Bu derlemede RA'lı hastalarda IAH tanısı ve tedavisine yönelik yaklaşımların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Interstisyel akciğer hastalığı, romatoid artrit

Summary

Lungs are often affected in rheumatoid arthritis (RA) because they contain intensive connective tissue and blood supply is too much in them. Interstitial lung disease (ILD) is a kind of pulmonary involvement that can be seen during the RA course and it may affect the prognosis of the patients negatively. Genetic predisposition, smoking, rheumatoid factor positivity and the presence of anti-citrullinated peptid antibody are the factors that may contribute to exist in RA patients. On the other hand, the drugs such as methotrexate, leflunomide, anti-TNF alpha and rituximab may sometimes cause either ILD to develop or the progression of ILD that is already present. To diagnose the ILD in the early stages in RA patients and to exist the factors that may cause this disease can facilitate the treatment and the follow up of the disease. In this review, we aimed to assess the approaches related to the diagnosis and the treatment of ILD in RA patients.

Keywords: Interstitial lung disease, rheumatoid arthritis

Romatoid artrit (RA), nedeni bilinmeyen ve temel olarak eklemleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Prevalansı %0.5 ile %1 arasında olup, yıllık yeni vaka sayısı 100.000'de 30 civarındadır.^[1] Kadınlarda daha sık görülür ve cinsiyetler arasında klinik seyir açısından farklılıklar gösterebilir. RA, erkeklerde kadınlara göre daha geç yaşta ortaya çıkar. Ayrıca erkek hastalarda daha yüksek titrede anti-sitrülline peptid (anti-CCP) pozitifliği,

daha yüksek oranda sigara kullanımı ve daha sık ekstra-artiküler tutulum görülmektedir.^[2]

RA'da artrit yanısıra ciddi morbidite ve mortalite artışına neden olabilen birçok eklem dışı organ ve/veya doku tutulumu da görülebilir.^[3-5] Akciğer, RA'da eklem dışı tutulumun olduğu başlıca organdır.^[6] RA'da akciğer tutulumu prognozu olumsuz yönde etkiler ve genellikle tedavi değişikliği gerektirir. Akciğer tutulumu; plevral

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Cemal Bes, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul.
e-posta: cemalbes@hotmail.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.15.29292
Karekod / QR code:



hastalık, romatoid nodüller, Caplan sendromu, bronşiektazi ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) şeklinde olabilir.^[7-9] İAH, RA'nın en ciddi akciğer tutulum türüdür. Histopatolojik ve radyolojik olarak sıklıkla 'usual' interstisyel pnömoni (UIP) şeklinde görülür.^[10] Çeşitli genetik, humoral ve çevresel faktörlerle ilişkili gibi görünse de RA ile ilişkili İAH'nın patogenezi henüz tam olarak anlaşılmamıştır.^[11] Potansiyel akciğer toksisitesi olan metotrekstat, leflunomid ve biyolojik ajanların (anti-TNF alfa ve rituksimab) RA tedavisinde kullanılıyor olması etyopatogenezi daha karmaşık hale getirmektedir.^[12-15] Bu derlemede RA ile ilişkili İAH'nın klinik özellikleri, etyopatogenezi ve güncel tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir.

Epidemiyoloji

Romatoid artritle hastalarda İAH prevalansı %4 ile %50 oranında değişmektedir.^[16-20] Prevalans oranları, tarama metoduna ve seçme kriterlerine bağlı olarak değişmektedir. Tanı için bilgisayarlı tomografinin kullanılmış olduğu çalışmalarda daha yüksek oranda İAH tespit edilmiştir.^[21] Çünkü yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) asemptomatik ya da subklinik İAH vakalarını tespit etmekte oldukça hassas bir yöntemdir.^[21] Klinik hastalık aktivite indeksi ile hastaların HRCT bulguları arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir.^[22] 2002'de American Thoracic Society and European Respiratory Society (ATS/ERS) akut ve kronik parankimal akciğer hastalıkları için bir sınıflandırma tanımlamıştır.^[23] Temel bir sınıflandırmanın olmaması nedeniyle, idiopatik interstisyel pnömoniler için kullanılan ortak sınıflandırma RA ile ilişkili İAH tanımlanması için de benimsenmiştir (Tablo 1). ATS/ERS sınıflamasına göre RA ile ilişkili İAH, idiopatik interstisyel pnömonilerin 7 formunun herhangi biri şeklinde görülebilir. UIP en sık görülen form olup bunu sıklıkla nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) izler. Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), organize pnömoni, diffüz alveolar hasar, respiratuar bronşiolit ve deskuamatif interstisyel pnömoni RA'da görülebilecek diğer İAH paternleridir.^[24,25] UIP RA'yı, sıklıkla NSIP paterninde prezente olan diğer konnektif doku hastalıklarının büyük çoğunluğundan ayırmaktadır.^[26] (Tablo 2).

Ekstra-artiküler bulguları olan RA'lı hastalarda mortalite, bu bulguları olmayan hastalara göre artmıştır. Kardiyovasküler hastalık, infeksiyon ve akciğer tutulumu başlıca mortalite nedenleridir. Mortalite özellikle tanıdan sonraki ilk 5-7 yıl yüksektir ve erkek hastalarda bu oran, kadın hastalara göre daha fazladır.^[27,28] RA'dan ölen hastaların %10-20'sinde ölüm nedeni akciğer tutulumudur.^[29,30]

Etyoloji ve Patogenez

Romatoid artritle ilişkili İAH'nın etyolojisi bilinmemektedir. Genetik olarak yatkın olan hastalarda bazı çevresel faktörlerin etkisiyle geliştiği görüşü hakimdir. Bazı genetik polimorfizmlerin ve HLA-DRB ortak epitop varlığının İAH gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.^[31] Yeni yapılmış olan bir çalışmada ise fare gen modelinde tek bir SKG geninde oluşturulan anormalliğin CD4+ T hücre aracılı RA benzeri bir hastalığa ve ekstra-artiküler bulgulara yol açtığı gösterilmiştir.^[32]

Risk Faktörleri

Romatoid artritle hastalarda İAH gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri vardır. Bu risk faktörlerinin bazıları hastanın kendisi ile bazıları da hastalıkla ilişkilidir. RA kadınlarda daha sık görülen bir hastalık olmasına karşın RA ile ilişkili İAH erkeklerde daha fazla görülür.^[33] İleri yaş, İAH gelişimi için diğer bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada RA'lı hastalarda 65 yaşın üzerinde olmanın İAH gelişme riskini 4 kat artırdığı gösterilmiştir.^[34] Sigara, RA gelişimi için bir risk faktörüdür.^[35] İçilen paket/yıl miktarı arttıkça RA gelişme riski de o oranda artış gösterir.^[36] Sigara aynı zamanda İAH gelişme riskini de artırmaktadır. Sigara kullanımının, hem radyografik İAH bulgularının ortaya çıkması hem de akciğer fonksiyon testlerinde bozulma (hem zorlu vital kapasitede hem de kar-

Tablo 1. Interstisyel akciğer hastalığının histopatolojik sınıflaması.

- Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP)
- Usual interstisyel pnömoni (UIP)
- Organize pnömoni (OP)
- Respiratuar bronşiolit ilişkili İAH
- Deskuamatif interstisyel pnömoni
- Diffüz alveolar hasar (DAD)
- Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP)

Tablo 2. Bağ doku hastalıklarına bağlı gelişen İAH patern ve sıklığı.

BDH	İAH	İAH paterni
SSc	+++++	NSIP>>>UIP
RA	++	UIP>NSIP>OP=DAD
PM/DM	++++	NSIP=OP>DAD>UIP
SJS	+++	NSIP>LIP>OP=UIP=DAD
SLE	+	NSIP>DAD=LIP=OP=UIP

BDH: Bağ doku hastalıkları, İAH: Interstisyel akciğer hastalığı, PM/DM: Polimiyozit/Dermatomyozit, RA: Romatoid artrit, SJS: Sjögren sendromu, SLE: Sistemik lupus eritematozus, SSc: Sistemik skleroz.

bonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[37] RA'da hastalık aktivitesinin yüksek olması da İAH gelişimine katkıda bulunmaktadır. Eroziv eklem hasarının varlığı, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek titrede romatoid faktör ya da anti-CCP pozitifliği ve romatoid nodül varlığı İAH gelişmesi için risk oluşturmaktadır.^[38-40]

Klinik Özellikler

Efor dispnesi ve kuru öksürük RA ile ilişkili İAH'nın başlıca klinik semptomlarıdır. Hastalarda sıklıkla halsizlik de görülür. Fizik muayenede bilateral akciğer bazallerinde ince raller duyulur. Genellikle hastaların çoğunda klinik semptomlar gelişmeden önce radyografik bulgular ortaya çıkar. Klinik bulguların radyografik bulgulardan ne kadar süre sonra ortaya çıkacağını belirlemek veya tahmin etmek zordur.^[41] Klinik semptomlar ortaya çıktıktan sonra sıklıkla hastalık, kötü yönde ilerleme gösterir. Zamanla olan kötüleşme, klinik bulguların türüne ve İAH'nın radyolojik/histopatolojik tipine göre değişiklik gösterir. Klinik çalışmalar UIP paterni olan hastalarda hastalığın, diğer İAH subtiplerini taşıyanlara göre daha hızlı bir progresyon gösterdiğini ortaya koymuştur.^[10] UIP'nin seyri sıklıkla idiyopatik interstisyel fibrozis ile benzerdir.^[42]

Radyolojik Bulgular

İnterstisyel akciğer hastalığı tanısında HRCT, konvansiyonel göğüs grafisine göre oldukça hassas ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. 150 RA'lı hastadan oluşan bir çalışmada, göğüs radyografisinde sadece %3 hastada bilateral interstisyel infiltrasyon izlenirken, HRCT ile bu oran %19 olarak bulunmuştur.^[18] En sık görülen radyografik görünüm UIP paternidir. UIP'nin HRCT bulguları; periferik baziller retiküler dansite artışı, bal peteği görünümü, traksiyon bronşektizileri ve buzlu cam alanlarının olmayışı ya da minimal düzeyde olması ile karakterizedir. NSIP, diğer sık görülen bir patern olup HRCT'de yoğun buzlu cam alanları ve retikülonodüler dansite artışının olduğu ancak balpeteği görünümünün olmadığı bulgulardan oluşur.^[43,44]

Tanı

İnterstisyel akciğer hastalığının erken döneminde efor dispnesi ve öksürük şikayeti görülür. Eklem hasarı nedeniyle efor dispnesini değerlendirmek bazen güç olabilir. Bu durumda, yeni başlayan kuru öksürük, olağan aktivitelere zorlanma veya istirahat halinde kan oksijen saturasyonunun düşmesi İAH tanısı yönünden klinisyen

için yol gösterici olur. Nefes darlığı yakınması olan RA'lı hastalarda öncelikle solunum fonksiyon testleri (SFT), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), radyolojik görüntüleme (HRCT), istirahat ve aktivite sırasında hastanın oksijenizasyonunun değerlendirilmesi (6 dakika yürüme testi ile) yapılmalıdır.^[45] DLCO, İAH tanısında önemli testlerden biridir. Çünkü İAH'da en erken görülen fonksiyonel bozukluk DLCO'da azalmadır. Zorlu vital kapasite (FVC) hastalığın ileri dönemine kadar azalmayabilir. SFT'de görülebilen diğer bir bulgu da FEV₁/FVC'nin normal veya yüksek olmasıdır (restriktif tipte akciğer hastalığı bulgusu). DLCO ve FVC tedaviye yanıtı değerlendirmek için de kullanılır. İzlemde değişikliğin "anamlı" kabul edilebilmesi için FVC değerinde %10 veya DLCO değerinde %15 değişim olması gerekir.^[46] Erken evre İAH tanısında transtorasik ultrasonografinin de yararlı bir yöntem olduğunu bildiren çalışmalar vardır. RA, sistemik skleroz ve sistemik lupus eritematозus hastalarını içeren bir çalışmada HRCT'de İAH bulgusu bulunan hastaların önemli bir oranında transtorasik ultrasonografide de patolojik değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir.^[47] İAH tanısında kullanılacak modalitelerden biri de 18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografidir (18 FDG PET-CT). Yakın zamanda konnektif doku hastalığı bulunan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada derin inspirasyonda nefes tutulması sırasında çekilen 18F-FDG PET/CT'nin İAH tanısına katkıda bulunabilecek bulguların tespit edildiği bildirilmiştir.^[48]

Son yıllarda İAH tanısında, tip II alveolar pnömosit ve bronşiyolar epitelyal hücreler tarafından salınan bir glikoprotein olan Krebs von den Lungen-6 (KL-6) isimli bir serolojik biyomarker kullanılmaya başlanmıştır. Serum KL-6 düzeyinin İAH'I olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[49]

İAH tanısı koymak için akciğer biyopsisi yapmaya gerek yoktur. Ancak radyolojik bulgular tipik değilse veya malignite, enfeksiyon, meslek hastalığı gibi nedenleri ekarte etmek için yapılabilir. Transbronşiyal biyopsi de İAH tanısı için şart değil fakat ilaç ilişkili akciğer hasarı, sarkoidoz ya da enfeksiyonu dışlamak için yapılması gerekebilir.

Tedavi

Romatoid artrit ile ilişkili İAH tedavisi ile ilgili olarak günümüze kadar halen yapılmış randomize kontrollü herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden tedavi ile ilgili ortak bir görüş yoktur. Tedavi kararı verirken hastalığın hangi aşamada olduğu son derece önemlidir.

Bundan hareketle hastaları 3 gruba ayırmak ve tedavilerini buna göre yapmak mümkündür.^[50]

- İlk grupta asemptomatik olan, tesadüfen fizik muayenede patolojik oskültasyon bulguları tespit edilen ya da görüntüleme teknikleri (HRCT gibi) ile İAH saptanan ancak zaman içinde klinik, radyolojik ve akciğer fonksiyon testlerinde kötüleşme izlenmeyen hastalar yer alır. Bu hastalarda İAH için spesifik bir tedaviye gerek yoktur. Bu grup hastalarda metotreksat kullanmak kontrendike değildir.
- İAH tanısı konduğunda ilerleyici nefes darlığı yakınması olan hastalardan oluşur. Bu gruptaki hastaların takipleri sırasında klinik, radyolojik ve akciğer fonksiyon testlerinde kötüleşme görülür. İAH için spesifik tedavi gerekir (DMARD kombinasyonlu veya DMARD'sız; eklem yakınmalarının aktivitesine göre). Bu grup hastalar için en sık tercih edilen ilaçlar azatioprin veya MMF'tir.
- Hızlı ilerleyici İAH tablosunun olduğu gruptur. Solunum yetersizliği gelişme riski nedeniyle bu hastalara agresif bir tedavi vermek gerekir. Bu grup hastalara yüksek doz kortikosteroid (1 mg/kg/gün dozunda prednizolon; gereğinde pulse 1000 mg dozunda) ve intravenöz aylık pulse siklofosfamid (15 mg/kg dozunda; 6 kür) tedavisi başlanması önerilir. Siklofosfamid tedavisi bitiminde, idame olarak MMF ya da azatioprin tedavisi verilmesi önerilmektedir.

Son zamanlarda yayınlanmış olan retrospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlara bakıldığında MMF ve rituksimab ile ilgili umut verici sonuçlar göze çarpmaktadır.^[51-53] Konnektif doku hastalığı ile ilişkili İAH olan ve MMF alan 125 hastalık bir çalışmada tedavi sonrası 18 hastanın FVC değerlerinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.^[51] Rituksimab ile yapılmış en kapsamlı pilot bir çalışmada ise 10 RA ile ilişkili İAH hastasına rituksimab verilmiş; 48. hafta sonunda hastaların çoğunda akciğer bulgularının stabil kaldığı gözlemlenmiştir.^[54] Bu bilgiler ışığında rituksimab ve MMF tedavisinin etkinliği ile ilgili bir fikir yürütmek için prospektif randomize kontrollü ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu ilaçlar dışında metotreksat, siklosporin ve anti-TNF alfa'nın RA ile ilişkili İAH tedavisindeki etkinliği ile ilgili olarak sınırlı ancak çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.^[55-59] Prospektif gözlemsel bir çalışmada anti-TNF alfa tedavisi alan 367 RA ilişkili İAH hastasında bu tedavi sonrası mortalitede bir artış olmadığı bildirilmiştir.^[60] Abatasept, insan CTLA4'ün eksternal zincir (domain) bölümü ile insan IgG1'in ağır zincirinin sabit bölümünden meydana gelen ve son yıllarda RA tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. RA ilişkili İAH tedavisinde abatasept tedavisinin etkinliği ile ilgili 4 vakalık

bir seride bu tedavinin İAH'da bir alevlenmeye yol açmadığı bildirilmiştir.^[61]

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçların (metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, anti-TNF alfa ilaçlar, tosilizumab, abatasept ve rituksimab) kendileri de İAH'nın alevlenmesine ya da İAH'nın ortaya çıkmasına neden olabilir.^[62,63]

Klinik izlem

Ciddi semptomu olmayan hastalarda 3-6 ay aralıklarla SFT, DLCO ve 6 dakika yürüme testi ile akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi yeterlidir. Semptomlarında artış olan hastalara, yukarıdaki testlere ek olarak görüntüleme (HRCT) yapmak gerekir. Tedavi başlanmasına veya mevcut tedavinin değişikliğine karar vermek için klinik, radyolojik ve akciğer fonksiyon testlerini (SFT, DLCO) bir arada değerlendirmek gerekir. Bu 3 parametreden 2'sinde bozulma olması halinde (1- nefes darlığı ya da öksürük yakınmasının artması, 2- FVC değerinde %10 veya DLCO değerinde %15 azalma olması, 3- HRCT'deki bulguların ilerlemesi) yeni bir tedaviye başlamak ya da mevcut tedavide değişikliğe gitmek gerekir.

Prognoz

Romatoid artrite bağlı mortalite hızında yıllar içinde azalma olmuştur. Ancak RA ile ilişkili İAH'sı olan özellikle ileri yaşlı ve kadın hastalarda ise mortalite hızında artış görülmektedir.^[38,64] 582 RA'lı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada İAH olmayan hastalarda ortalama sürvi 9.9 yıl iken, İAH olan hastalarda ortalama sürvi 2.6 yıl bulunmuştur.^[38] Mortalite riski, İAH'nin histopatolojik türüne göre ve hastadan hastaya değişir. UIP paterni olan hastalarda prognoz kötüdür ve mortalite riski diğer İAH subtiplerine göre daha yüksektir.^[65,66] Mortaliteyi yükselten faktörler; erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara kullanımı, düşük DLCO ve UIP paternidir. RA ile ilişkili İAH'nin prognozu genel olarak kötüdür. Sigaranın bırakılması, oksijen ihtiyacı olan hastalara sürekli oksijen desteğinin verilmesi, influenza ve pnömokok aşısının yapılması ve İAH'yı kötüleştirecek ilaç veya başka faktörlerin tespit edilerek uzaklaştırılması prognoza olumlu katkı sağlayabilir. Tüm medikal tedavilere rağmen ilerleyici solunum yetersizliği olan hastaların akciğer transplantasyonu yönünden değerlendirilmesi ve uygun hastaların transplantasyon için teşvik edilmesi gereklidir.

Sonuç olarak, solunumsal yakınmaları olan RA'lı hastalar akciğer tutulumu yönünden dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Tanı için klinik ile birlikte akciğer fonksiyon testleri ve radyolojik görüntüleme tekniklerin-

den yararlanılmalı ve tanı konduktan sonra zaman kaybetmeden uygun tedavi başlanmalıdır.

Kaynaklar

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205–19.
2. Jawaheer D, Lum RF, Gregersen PK, Criswell LA. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3087–94.
3. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:213–7.
4. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:360–6.
5. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:907–27.
6. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:430–40.
7. de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis* 2011;8:53–82.
8. Ellman P, Ball RE. Rheumatoid arthritis with joint and pulmonary manifestations. *Br J Med* 1948;2:816–20.
9. Rubin EH. Pulmonary lesions in rheumatoid disease with remarks on diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1955;19:569–82.
10. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322–8.
11. Ascherman DP. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:363–9.
12. Toyoshima M, Chida K, Suda T, Sato M. Methotrexate might increase mortality from interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1024.
13. Inokuma S. Leflunomide-induced interstitial pneumonitis might be a representative of disease-modifying antirheumatic drug-induced lung injury. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:603–11.
14. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:256–64.
15. Panopoulos ST, Sfikakis PP. Biological treatments and connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:362–7.
16. Richman NC, Yazdany J, Graf J, Chernitskiy V, Imboden JB. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:92–7.
17. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:99–110.
18. 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;56:622–7.
19. Zrou SH, Touzi M, Bejia I, 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.
20. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:429–35.
21. Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:528–35.
22. Perez-Dorame R, Mejia M, Mateos-Toledo H, Rojas-Serrano J. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: lung inflammation evaluated with high resolution computed tomography scan is correlated to rheumatoid arthritis disease activity. *Reumatol Clin* 2015;11:12–6.
23. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
24. Lee HK, Kim DS, Yoo BY, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;127:2019–27.
25. Manjunatha YC, Seith A, Kandpal H, Das JC. Rheumatoid arthritis: spectrum of computed tomographic findings in pulmonary diseases. *Curr Probl Diagn Radiol* 2010;39:235–46.
26. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a review. *Curr Respir Care Rep* 2012;1:224–32.
27. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:225–36.
28. Young A, Koduri G, Batley M, et al.; Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) group. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:350–7.
29. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:33–6.
30. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:668–74.
31. Furukawa H, Oka S, Shimada K, et al. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. *PLoS One* 2012;7:e33133.
32. Sakaguchi S, Takahashi T, Hata H, et al. SKG mice, A new genetic model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5(Suppl 3):10.
33. Zou YQ, Li YS, Ding XN, Ying ZH. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatol Intern* 2012;32:669–73.

34. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012;106:1591–9.
35. Bergström U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:2005–13.
36. Hoovestol R, Mikuls TR. Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:431–9.
37. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, et al. Rheumatoid arthritis lung disease: Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996;39:1711–9.
38. Bongartz T, Nannini C, Medina-Valasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583–91.
39. Koduri G, Norton S, Young A, et al.; ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology* 2010;49:1483–9.
40. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, et al. Association of line specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1487–94.
41. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008;168:159–66.
42. 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;175:705–11.
43. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, et al. Histological variability in patients with suspected idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722–7.
44. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18:136–47.
45. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1658–5.
46. Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J* 2011;38:176–83.
47. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser S, Brickmann K, et al. Sonographic assessment of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4 Suppl 91):S87–91.
48. Uehara T, Takeno M, Hama M, et al. Deep-inspiration breath-hold 18F-FDG-PET/CT is useful for assessment of connective tissue disease associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol* 2016;26:121–7.
49. Hu Y, Wang LS, Jin PY, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 level as a diagnostic biomarker for interstitial lung disease in Chinese patients. *Clin Respir J* 2015 Jun 16. doi: 10.1111/crj.12341.
50. Chan E, Chapman K, Kelly C. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis Research UK* 2013; Issue 3 (Topical Reviews Series 7).
51. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40:640–6.
52. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19:353–9.
53. Braun-Moscovici Y, Butbul-Aviel Y, Guralnik L, et al. Rituximab: rescue therapy in life-threatening complications or refractory autoimmune diseases: a single center experience. *Rheumatol Int* 2013;33:1495–504.
54. Matteson EL, Bongartz T, Ryu JH, et al. Open-Label, pilot study of the safety and clinical effects of rituximab in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases* 2012;(2):53–8.
55. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J Korean Med Sci* 2002;17:270–3.
56. Puttick MP, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol* 1995;22:2163–5.
57. Bargagli E, Galeazzi M, Rottoli P. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2004;24:708.
58. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest* 2002;122:1093–6.
59. Lindsay K, Melsom R, Jacob BK, Mestry N. Acute progression of interstitial lung disease: a complication of etanercept particularly in the presence of rheumatoid lung and methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1048–9.
60. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1086–91.
61. Mera-Varela A, Perez-Pampin E. Abatacept therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *J Clin Rheumatol* 2014;20:445–6.
62. Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DG. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ* 2004;329(7477):1266.
63. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1086–91.
64. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372–8.
65. Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, et al. Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respir Med* 2013;107:1247–52.
66. Assayag D, Lubin M, Lee JS, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19:493–500.