



O acometimento pulmonar nas doenças do tecido conjuntivo

Evandro Mendes Klumb *, Marisa Grandelle Bonfim **,
Elisa Martins das Neves Albuquerque ***,
Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro ****

RESUMO

As doenças difusas do tecido conjuntivo apresentam características comuns que incluem a auto-imunidade e envolvimento orgânico sistêmico. O acometimento do sistema respiratório é freqüente, tem expressão clínica polimórfica e pode ser em muitos pacientes, a primeira manifestação da doença reumatológica. Na esclerose sistêmica, o comprometimento pulmonar primário é o principal marcador de morbi-mortalidade. Esses pacientes apresentam ainda uma incidência aumentada de neoplasias pulmonares. No lúpus eritematoso sistêmico, o comprometimento pulmonar ocorre na maioria dos pacientes e também pode determinar elevada mortalidade. Nas vasculites necrosantes é muitas vezes um achado de grande valia para o diagnóstico diferencial e na síndrome de Behçet pode determinar a formação de aneurismas da artéria pulmonar ou de seus ramos (síndrome de Hughes – Stovin). O emprego de métodos modernos de investigação complementar tem possibilitado não só o diagnóstico mais precoce dessas lesões, mas também um acompanhamento seqüencial não invasivo de resposta à terapêutica instituída. No entanto, o uso generalizado de imunossupressores, têm propiciado o aparecimento de infecções oportunistas pulmonares e lesões tóxicas alvéolo capilares que representam um desafio na prática clínica diária. Essa revisão tem por objetivo discutir as principais manifestações clínicas, aspectos fisiopatológicos envolvidos na gênese dessas lesões e os principais recursos diagnósticos disponíveis para esses casos.

ABSTRACT

Connect tissue diseases have common characteristics which include systemic organ compromise and autoimmunity. The respiratory system is frequently involved, has a polymorphic clinical expression and may be the first symptom of the rheumatic disease. The primary pulmonary compromise in systemic sclerosis is the most important marker of morbidity and mortality, besides the higher incidence of lung cancer in these patients. Pulmonary involvement is observed in most patients with systemic lupus erythematosus and may be related to increased mortality. Among patients with necrotizing vasculitis it gives clues to the diagnosis and in patients with Behçet syndrome it may cause pulmonary artery aneurysms (Hughes – Stovin syndrome). Modern methods of complementary investigation have allowed early diagnosis of these lesions as much as the control of therapeutic results obtained. On the other hand, the generalized use of immunosuppressive drugs is being associated with opportunistic respiratory infections and toxic alveolar lesions. This review will discuss the main clinical aspects and pathophysiological mechanisms involved on pulmonary expression of connective tissue diseases.

Palavras-chaves: Pulmão, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide.

Key-words: Lung, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis.

* Mestre em Medicina; Médico assistente da Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), especialista em Reumatologia pela Soc. Bras. Reumatologia (SBR).

** Médica especialista em Reumatologia pela SBR.

*** Professora assistente coordenadora da Disciplina de Reumatologia FCM - UERJ, especialista em Reumatologia pela SBR

**** Professor adjunto de reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas - UERJ, especialista em Reumatologia pela SBR
Artigo recebido para publicação no dia 03/05/1999 e aceito no dia 24/05/1999, após revisão.

Introdução

O envolvimento do aparelho respiratório ocorre freqüentemente nos pacientes com doenças reumatológicas e tanto pode representar manifestação primária da enfermidade, como complicação de seu tratamento. O uso generalizado de agentes imunossupressores (corticosteróides, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida etc) tem propiciado o aparecimento de infecções pulmonares, muitas vezes por microrganismos oportunistas, que elevam não só a morbidade, mas também a mortalidade nesses pacientes⁽¹⁾. Por outro lado, a fibrose pulmonar e o uso de drogas alquilantes aumentam o risco de desenvolvimento de neoplasias, incluindo as pulmonares^(2,3).

O desenvolvimento de alterações pulmonares como expressão primária de doença reumatológica está descrito, principalmente, no lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (ES), síndrome de Sjögren, polidermatomiosite, doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatóide (AR), vasculites necrosantes e espondilite anquilosante⁽⁴⁾.

Nesta revisão, discutiremos o comprometimento pulmonar em três das colagenoses mais freqüentemente encontradas na prática clínica reumatológica: esclerose sistêmica progressiva, lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatóide.

Esclerose sistêmica

A ES é uma doença que se caracteriza pelo desenvolvimento de fibrose e espessamento da pele (esclerodermia). Contudo, o envolvimento orgânico interno é o elemento que determina maior gravidade e mesmo mortalidade nessa enfermidade. A esclerose sistêmica apresenta formas clínicas com morbidade e mortalidade distintas, que merecem análise individual. Existem diversas classificações para os subgrupos de ES. No entanto, a maioria dos autores reconhece duas formas principais: A *ES limitada* e a *difusa*. A primeira é caracterizada pela presença de calcinose, fenômeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangectasias cutâneas (CREST), na qual a fibrose e espessamento cutâneos ocorrem apenas distalmente aos cotovelos e joelhos. A ES difusa é a forma clínica que mais freqüentemente acomete o parênquima pulmonar, principalmente nos pacientes que apresentam o anticorpo (AC) anti-DNA topoisomerase I e pode determinar oclusão vascular, fibrose e inflamação alveolar⁽⁵⁾. A ES pode ainda ocorrer em associação com outras manifesta-

ções clínicas e sorológicas, no contexto da doença mista do tecido conjuntivo, ou mesmo em superposição com outras doenças reumatológicas como o LES, polidermatomiosite, artrite reumatóide e síndrome de Sjögren.

O envolvimento pulmonar ocorre freqüentemente na ES, sendo a principal causa de óbito e o marcador mais significativo de morbidade nessa doença⁽⁶⁾. O comprometimento do pulmão tende a ocorrer precocemente e, assim como ocorre em outros órgãos, decorre de alterações vaso-oclusivas características e depósito exuberante de matriz extracelular no parênquima⁽⁵⁾.

Fisiopatologia e alterações histológicas

A etiologia da ES é desconhecida, entretanto a maior incidência em indivíduos da raça negra e a associação com os fenótipos HLA A1, B8 E DR3 e, principalmente com o C4AQ0 e DQA2, sugerem conjuntamente a participação de fatores genéticos⁽⁷⁾. Elementos ambientais estão apenas fracamente relacionados, porém diversos autores têm relatado múltiplos casos de ES em indivíduos expostos à sílica, tricloroetileno, vinil cloreto e resinas epóxi.

A lesão endotelial, identificada à histopatologia, tem expressão sorológica caracterizada pelos níveis séricos elevados do fator VIII, do ativador do plasminogênio tissular e endotelina-1, bem como da atividade aumentada do fator de von Willebrand. A membrana basal vascular encontra-se habitualmente espessada. Apesar da demonstração, por muitos autores, de imunocomplexos circulantes, estes foram identificados, apenas raramente, no tecido. É possível, ainda, que fatores citotóxicos identificados no soro de pacientes com ES participem dos mecanismos de lesão das células endoteliais destes indivíduos. Ao mesmo tempo, essa lesão expõe a matriz subendotelial e induz à formação de anticorpos para o colágeno tipo IV, que representa um mecanismo de ampliação da resposta inflamatória na parede vascular. A lesão endotelial induz, ainda, a ativação de plaquetas com a produção de fator de crescimento derivado de plaquetas e liberação de substâncias vasoconstritoras. O resultado final desse processo determina proliferação da íntima e alteração mixomatosa da média, que pode levar à oclusão parcial ou completa das artérias de pequeno e médio calibre, acompanhada de hipertensão arterial pulmonar. Alguns autores acreditam, contudo, que a isquemia tecidual secundária ao fenômeno

de Raynaud poderia ser o elemento de injúria inicial ao vaso⁽⁸⁾, modulado, dentre outros fatores, por espécies reativas de oxigênio⁽⁹⁾. Estudos com o teste de difusão de CO₂ nestes pacientes demonstram ser provável que o frio também exerça, no parênquima pulmonar, um efeito vasoconstritor⁽⁶⁾.

É provável que a maior concentração de beta 1 integrinas no tecido de pacientes com ES⁽⁸⁾ esteja relacionada à participação dessas moléculas de adesão nos mecanismos envolvidos na lesão vascular, à semelhança do que ocorre em outras condições inflamatórias⁽¹⁰⁾.

O colágeno, a fibronectina e os glicosaminoglicanos - presentes em maiores quantidades nas áreas de lesão na ES - são bioquimicamente normais e estão associados com um aumento na transcrição do RNA mensageiro. Ao mesmo tempo, a degradação do colágeno é normal. O mecanismo responsável pela hiperatividade dos fibroblastos e produção de maior quantidade de matriz pode estar relacionado à liberação de citocinas estimulatórias pelos linfócitos T, mastócitos e macrófagos presentes nos alvéolos, interstício e tecido peribrônquico. Os fatores de necrose tumoral alfa e beta (TNF- α e TNF- β) têm atividade mitogênica para os fibroblastos e estimulam a síntese de matriz extracelular⁽¹¹⁾. Linfócitos T ativados, por outro lado, produzem peptídeos com atividade quimiotática e proliferativa para fibroblastos⁽⁵⁾. Em estudo com macrófagos obtidos de lavados broncoalveolares de pacientes com ES e LES foi evidenciada elevação da expressão gênica do fator de crescimento transformador beta (TGF- β)⁽⁸⁾. Esta citocina, que estimula a proliferação de fibroblastos e síntese de matriz, pode estar intensamente envolvida na fisiopatologia da fibrose tecidual na ES.

Em estudos de autópsia, o achado mais frequente é o de fibrose intersticial com envolvimento do septo alveolar e das paredes dos brônquios, com conseqüente perda dos capilares e espaços alveolares. Muitas vezes são evidenciadas bronquiectasias, fibrose peribrônquica com infiltrado de células inflamatórias.

Manifestações clínicas

As apresentações clínicas mais frequentes incluem a pneumopatia intersticial com fibrose progressiva e a hipertensão arterial pulmonar (HAP), presentes em 80% e 50% dos pacientes, respectivamente. A hiper-reatividade brônquica também pode ocorrer nestes pacientes, principalmente nos casos de asso-

ciação de ES com a SS⁽¹²⁾. Derrame pleural, dor torácica e secreção brônquica são raros. Os sintomas aparecem insidiosamente na maioria dos pacientes, no entanto, com o progredir da fibrose, surgem dispnéia progressiva e menor tolerância aos esforços, acompanhada por tosse não produtiva. Nestas fases, o exame físico evidencia estertoração crepitante teleinspiratória com tonalidade "em celofane" ou "em velcro". Eventualmente, predominam sinais que refletem a HAP com intensificação do componente pulmonar da segunda bulha, insuficiência tricúspide e/ou pulmonar, turgência jugular, refluxo hepato-jugular etc. A HAP sem fibrose pulmonar associada ocorre mais freqüentemente nos pacientes com formas cutâneas limitadas da ES e determina elevada mortalidade neste pacientes. Investigando estes casos, Sacks e colaboradores encontraram uma correlação positiva entre a presença do auto AC anti-U3RNP e HAP na ausência de fibrose pulmonar associada, sugerindo o potencial prognosticador deste auto AC para os pacientes com ES⁽¹³⁾. É possível, ainda, que a presença do AC anti-centrômero, em associação com o AC anti-histona, também caracterize um grupo de pacientes com ES e maior risco para o desenvolvimento de HAP⁽¹⁴⁾.

Os pacientes com ES, principalmente os com formas difusas e com o auto AC anti-DNA topoisomerase I (Scl - 70), têm um risco maior que a população geral (1,8 a 16,5 vezes) de desenvolver neoplasia pulmonar, mormente o adenocarcinoma bronquíolo alveolar^(2,3,6). Kuwana e colaboradores demonstraram, em dois pacientes, a elevação dos títulos desse AC paralelamente ao desenvolvimento da neoplasia pulmonar, sugerindo que o aumento da expressão do antígeno (topoisomerase) poderia representar um estímulo à produção dos AC específicos⁽¹⁵⁾.

Investigação complementar

Os exames complementares auxiliam, fundamentalmente, a caracterizar a presença e a intensidade da síndrome restritiva pulmonar e HAP. Alguns estudos demonstraram que a determinação da complacência pulmonar estática é o método mais sensível para detectar as alterações mecânicas pulmonares, entretanto o teste de difusão de CO₂ (DCO) permitiu identificar alterações na unidade alvéolo-capilar antes mesmo de surgirem distúrbios da mecânica pulmonar⁽¹⁶⁾.

A presença de componente inflamatório alveolar tem sido demonstrada por diversos autores através da cintigrafia pulmonar com gálio ou tecnécio 99⁽⁵⁾, tomografia computadorizada de "alta resolu-

ção⁽¹⁷⁾ e lavado broncoalveolar (LBA), associados ou isoladamente^(6,18). O LBA apresenta, nas fases inflamatórias, um aumento de celularidade, com predomínio de macrófagos alveolares ativados, polimorfonucleares, eosinófilos e, ocasionalmente, linfócitos^(11,19). Estudos do LBA em pacientes com ES demonstraram alveolite em 49% dos casos. Observou-se, também, que o aumento no número de granulócitos e eosinófilos relacionava-se com uma diminuição no fator de transferência de monóxido de carbono, bem como com uma pior evolução clínica e radiológica da função pulmonar⁽¹⁸⁾. O LBA também permite demonstrar a presença de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , interleucina-8 e proteína inflamatória macrofágica 1 α) nos pacientes com alveolite, enfatizando o conceito de processo dinâmico na fisiopatologia da fibrose pulmonar¹¹. A identificação de concentrações aumentadas de elastase e IL-8 no LBA e a correlação positiva entre as concentrações desses peptídeos com o número de neutrófilos e macrófagos (M \emptyset) no LBA sugerem a participação dessas células na patogênese da alveolite da ES. Os neutrófilos contribuiriam, principalmente, através da produção de elastase e os M \emptyset através da liberação de IL-8 que é uma citocina com elevado poder quimiotático para os neutrófilos⁽¹⁸⁾. Os macrófagos encontrados no LBA apresentam-se ativados havendo uma correlação negativa entre a intensidade do processo inflamatório alveolar e difusão de CO.

O aumento da atividade mitogênica dos fibroblastos é provavelmente um dos elementos de maior participação na fisiopatologia da lesão pulmonar na ES. Estudos evidenciaram que o LBA representa um estímulo à atividade mitogênica dos fibroblastos e que há correlação positiva entre o nível de endotelina 1 secretada pelas células endoteliais e o potencial mitogênico dessas células (fibroblastos). Outros marcadores de ativação de fibroblastos também foram identificados no LBA, como concentrações elevadas de histamina, triptase e ácido hialurônico.

A medida da DCO não é apenas um dos métodos para detecção precoce do acometimento pulmonar na ES, mas também um marcador de mortalidade nesta doença. Uma DCO menor que 40% indica uma taxa de sobrevivência 9% em cinco anos, ao passo que, quando a DCO for maior que 40%, a sobrevivência estimada em cinco anos é 75%.

Lúpus eritematoso sistêmico

O LES é uma doença autoimune com expressão clínica altamente variável. Entretanto, ao longo de

sua evolução, o comprometimento pulmonar ocorre na maioria dos casos. As manifestações mais comuns incluem a *pleuritis* e derrame pleural, alveolite inflamatória (pneumonite aguda), pneumopatia intersticial difusa, paralisia diafragmática, hipertensão arterial pulmonar e tromboembolismo pulmonar^(4,20). A bronquiolite obliterante também tem sido descrita, ainda que mais raramente⁽²¹⁾. Por outro lado, métodos de imagem mais modernos, como a TCAR, identificam alterações no interstício e/ou pleurais em pacientes com LES sem qualquer manifestação clínica respiratória⁽²²⁾.

Por outro lado, dentre todas as causas de infiltrados pulmonares na radiografia de tórax de pacientes com LES, as infecções representam a de maior prevalência⁽¹⁾.

Fisiopatologia

A fisiopatologia das lesões lúpicas primárias não está completamente esclarecida, mas acredita-se que possa estar relacionada ao depósito de imunoglobulinas patogênicas, proteínas do sistema de complemento e ação biológica de linfócitos T ativados⁽²³⁾. Ao mesmo tempo, a interação entre o sistema de complemento e as células efetoras da resposta inflamatória (principalmente neutrófilos e monócitos/macrófagos - M/M \emptyset) determinariam a produção e liberação de substâncias envolvidas diretamente no processo de dano morfológico e funcional pulmonar. Entretanto, a semelhança entre as alterações histopatológicas encontradas em pacientes com LES e indivíduos sem lúpus, mas com infecções, insuficiência cardíaca congestiva, aspiração e toxicidade pelo oxigênio, sugere que a lesão pulmonar decorra, provavelmente, da associação de múltiplos fatores.

A hipertensão arterial pulmonar parece apresentar, por sua vez, mecanismos fisiopatológicos próprios que incluiriam a diminuição da árvore vascular secundária à doença intersticial, a redução da luz dos vasos por vasculite, vasoconstrição difusa e, em alguns casos, associação com trombose de artérias e arteríolas pulmonares^(24,25). Ao mesmo tempo, a associação positiva com fenômeno de Raynaud^(20,26) e anticorpos antifosfolipídeos^(27,28) sugere a possível participação desses AC na fisiopatologia da HAP através de trombose e/ou embolia pulmonar de repetição em pequenos vasos. A síndrome antifosfolipídico, em sua forma catastrófica, pode determinar eventos vaso-oclusivos pulmonares de maior monta, com elevada mortalidade⁽²⁹⁾.

A paralisia diafragmática está relacionada mais provavelmente à disfunção do nervo frênico, microatelectasias pulmonares e disfunção diafragmática por aderências pleurais. Alguns estudos sugerem, ainda, que o acometimento inflamatório dos músculos respiratórios também poderia participar da patogênese da "paralisia" diafragmática e síndrome dos pulmões retraídos (SPR); entretanto, a fisiopatologia dessa condição ainda não está completamente esclarecida^(30,31).

Patologia

Apesar da intensa participação de mecanismos imunológicos na gênese da lesão orgânica no lúpus, os estudos patológicos nessa enfermidade não têm identificado, exceto em raras oportunidades, o depósito de Ig no tecido pulmonar ou mesmo pleural⁽³²⁾. Ainda que pouco freqüentemente, depósitos granulares de IgG, C3 e DNA têm sido identificados junto ao núcleo de células alveolares e mesoteliais pleurais⁽²³⁾. Publicação recente demonstrou alterações anatomopatológicas e de imunofluorescência de parênquima pulmonar, semelhantes às encontradas em pacientes com LES e com pneumonia viral, uremia e toxicidade pelo oxigênio⁽³³⁾. Na pneumonite aguda, os achados mais freqüentes incluem inflamação, necrose e hemorragia alveolar. Infiltrado inflamatório na parede vascular foi encontrado em pequeno número de casos.

Na HAP, evidencia-se espessamento fibroso da íntima, hipertrofia da média, fibrose subintimal, lesões angiomasas das artérias musculares e infiltrado linfocitário periarteriolar e venular. Depósitos de IgM, IgG e C3 na parede dos vasos pulmonares também foram descritos na HAP⁽²³⁾. Na pneumonite, os achados também são inespecíficos e incluem hemorragia alveolar e a presença de macrófagos com depósito de hemossiderina⁽³⁴⁾.

Manifestações Clínicas

A *pleuritis*, com ou sem derrame pleural (DP), é a expressão clínica mais comum, com prevalência que varia de 41% a 56%^(35,36) ao longo da evolução da doença. Por outro lado, o DP foi a manifestação inicial em 2,5% dos pacientes da série de Dubois⁽²³⁾. A presença de espessamento pleural por tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é, por outro lado, muito mais freqüente e pode ser identificado em até 87% dos pacientes com LES⁽³⁷⁾. A dor ventilatória dependente clássica é o sintoma mais comum, sendo inclusive um dos

critérios do Colégio Americano de Reumatologia para o diagnóstico de LES⁽²³⁾. Sua duração é geralmente de alguns dias a poucas semanas, mas pode durar vários meses. O exame físico é muitas vezes normal e o atrito pleural está presente em apenas 20% dos pacientes⁽²⁰⁾.

A dispnéia é, por outro lado, a expressão clínica final de diversas formas de acometimento pulmonar⁽³⁸⁾, o que a torna sintoma relativamente freqüente nessa população. A dispnéia pode decorrer de derrames pleurais volumosos, pneumonite aguda ou crônica, com ou sem hemorragia pulmonar, embolia pulmonar de repetição, hipertensão arterial pulmonar e mesmo da paralisia diafragmática.

A pneumonite que ocorre em até 25% dos pacientes com LES tem duas formas principais de apresentação: a mais freqüente tem curso insidioso, com dispnéia de lenta progressão e tosse seca⁽³⁹⁾. A forma aguda, que acomete menos que 1% dos pacientes, é, por outro lado, muito mais grave e apresenta-se freqüentemente com febre, dispnéia rapidamente progressiva, tosse e dor pleurítica⁽²⁰⁾. Quando surge hemorragia alveolar com hemoptise e queda subsequente da hemoglobina sérica, a mortalidade chega a 90%⁽³⁴⁾. Essas formas mais graves apresentam freqüentemente outras manifestações de atividade do LES, mormente a nefrite^(40,41).

Os achados da SPR e paralisia diafragmática são: dispnéia, elevação e diminuição da mobilidade das cúpulas diafragmáticas, na ausência de cianose ou baqueteamento digital⁽²³⁾.

Os estudos iniciais relatavam uma prevalência de HAP em 5% dos pacientes com LES⁽²⁶⁾. Estudos mais recentes utilizando ecocardiograma bidimensional com *doppler* têm demonstrado, contudo, prevalência mais elevada, chegando a 14%⁽⁴²⁾.

Investigação complementar

Sempre que houver dúvida quanto à etiologia do derrame pleural, a toracocentese está indicada⁽⁴³⁾. O líquido pleural no lúpus é um exsudato com aspecto seroso. A citometria é usualmente maior que 3000cels/mm³, com predomínio de mononucleares; a glicose é habitualmente superior a 60mg/dL^(44,45) e as proteínas do complemento estão habitualmente reduzidas. A presença do FAN no LP não é exclusiva do LES, mas, nessa condição, seus títulos são mais elevados que os encontrados, eventualmente, em neoplasias, tuberculose e insuficiência cardíaca congestiva⁽⁴⁵⁾. A biópsia da pleura evidencia infiltração de mononucleares

perivasculares com áreas de fibrose. Vasculite apenas raramente pode ser demonstrada. À imuno-fluorescência, há depósito de complemento e imunoglobulinas, mas estes não são achados específicos para a *pleuritis* lúpica.

Na hemorragia alveolar aguda, geralmente surgem opacidades alveolares extensas imediatamente após um episódio de hemoptise ou agravamento da dispnéia.

Os testes de função pulmonar, principalmente a medida da capacidade de difusão de monóxido de carbono, podem estar alterados em até 72% dos pacientes com queixas respiratórias persistentes⁽³⁷⁾. Outras alterações freqüentemente encontradas incluem redução do volume pulmonar e hipoxemia⁽²³⁾.

A identificação de alveolite inflamatória tem sido possível por métodos não invasivos como o LBA, cintigrafia pulmonar com gálio e TCAR. Essa última é atualmente considerada de elevada especificidade e mesmo mais sensível que os dois primeiros para o diagnóstico de doença inflamatória (padrão de "vidro fosco") ou fibrose pulmonar (padrão de avo de mel)^(22,46,47). Em um estudo prospectivo, a TCAR identificou alterações sugestivas de doença intersticial em muitos pacientes sem qualquer queixa respiratória⁽²²⁾.

O LBA apresenta, nas fases inflamatórias, elevação do número de neutrófilos. Contudo, em alguns casos, predomínio linfocítico tem sido descrito⁽⁴⁸⁾. O anticorpo anticardiolipina que se relaciona com a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido^(20,49) está presente em 30 a 40% dos pacientes com LES e hipertensão arterial pulmonar, porém esta incidência é a mesma na população de LES sem HAP, não havendo consenso quanto à participação desse anticorpo na patogênese da HAP⁽²⁷⁾. Nos pacientes com manifestações trombóticas pulmonares, no entanto, a pesquisa do AC anti-ACL está formalmente indicada⁽⁵⁰⁾.

Na SPR, a radiografia de tórax evidencia elevação das cúpulas diafragmáticas, com redução dos campos pulmonares - apesar de inspiração profunda. A mensuração da pressão transdiafragmática também pode ser útil para o diagnóstico dessa condição^(30,31).

Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide (AR), cuja prevalência na população geral é estimada em 1%⁽⁵¹⁾, é uma doença auto-imune sistêmica, caracterizada principalmente pelo acometimento das articulações sinoviais periféricas. O envolvimento pulmonar é

uma de suas manifestações extra-articulares mais freqüentes e pode se apresentar nas seguintes formas: doença pleural, fibrose intersticial, nódulos parenquimatosos, vasculite e bronquiolite⁽⁵²⁻⁵⁶⁾.

O comprometimento da articulação cricoaritenóide, a presença de nódulo reumatóide próximo às cordas vocais e a vasculite da *vasa nervorum* do *laringeu* recorrente ou nervo vago também podem determinar dispnéia progressiva e, ocasionalmente, estridor *laringeu* apesar de não serem manifestações especificamente pulmonares dessa enfermidade.

Embora a AR seja mais comum em mulheres, a doença pulmonar reumatóide ocorre mais freqüentemente em homens com doença de longa duração, fator reumatóide (FR) positivo e nódulos subcutâneos. O acometimento pulmonar também pode ser consequência da terapêutica instituída, como observado na pneumonite induzida pelo metotrexato, que, embora rara, pode ser uma complicação grave do uso dessa droga.

Fisiopatologia

A identificação de FR e imunocomplexos (IC) no parênquima pulmonar, bem como a presença de níveis diminuídos de proteínas do sistema do complemento no líquido pleural (LP), sugerem, à semelhança do que ocorre no espaço articular, a participação de mecanismos imunes no desenvolvimento das alterações pulmonares⁽⁵⁶⁾.

A patogênese da fibrose pulmonar reumatóide está relacionada tanto com fatores AR-associados, quanto AR-independentes⁽⁵²⁾. O tabagismo e alguns fenótipos de α -1-antitripsina são exemplo de fatores AR-independentes. Dentre os fatores AR-associados estão alguns alelos do complexo principal de histocompatibilidade e a produção de mediadores inflamatórios. Embora a severidade da AR esteja associada com antígenos HLA-DR1, o envolvimento pulmonar parece se relacionar mais intensamente com o HLA-B40^(50,52,56,57). A produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos alveolares, em particular o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), tem sido implicada na patogênese da fibrose pulmonar reumatóide^(56,58). É provável que a ação conjunta desses fatores determine uma reatividade aumentada das células mesenquimais pulmonares e, conseqüentemente, a fibrose pulmonar⁽⁵³⁾. A identificação de depósitos intravasculares de imunocomplexos de tamanho intermediário no pulmão, associada à presença freqüente de elevados títulos de FR, FAN e crioglobulinas nesses pacientes, reforça a possibi-

lidade de associação causal entre a fibrose intersticial e vasculite pulmonar.

A fisiopatologia dos nódulos pulmonares (NP) envolve a oclusão da luz de uma arteríola associada à proliferação de células endoteliais, histiócios e fibroblastos locais. Posteriormente, ocorre migração de linfomononucleares com produção e liberação de colagenase, outras enzimas proteolíticas e produtos da inflamação, que conjuntamente contribuem para o desenvolvimento de área de necrose. A presença freqüente de FR em altos títulos, FAN e crioglobulinas nos pacientes que desenvolvem nódulos pulmonares reforça a possibilidade da existência de mecanismo imune precipitante.

A bronquiolite obliterativa (BO) e a bronquiolite obliterativa com pneumonia organizada (BOPO) ocorrem em pacientes de AR como parte da doença reumatológica ou em associação com o seu tratamento^(54,59). Os primeiros casos de BO em pacientes com AR foram descritos em usuários de D-penicilamina^(60,61). Posteriormente, foram descritos casos em associação com ouro intramuscular e, até mesmo, com o uso isolado de antiinflamatórios não esteróides^(54,62).

O envolvimento das vias aéreas superiores na AR é raro. No entanto, pode ser observado em associação com a síndrome de Sjögren e em casos isolados de acometimento da articulação cricoaritenóide^(54,56). A obstrução das pequenas vias aéreas também pode ser vista em pacientes com AR, mas, geralmente, é conseqüência de outra condição patológica concomitante (por exemplo: síndrome de Sjögren, deficiência de α -1-antitripsina e tabagismo)⁽⁵²⁻⁵⁶⁾.

Patologia

O líquido pleural (LP) reumatóide é um exsudato com as seguintes características: pH ácido, glicose de 10 a 50mg/dl; proteína superior a 4g/dl; leucometria de 100 a 3500 células/mm³ com predomínio de mononucleares, desidrogenase láctica elevada, fração C4 e complemento hemolítico total (CH₅₀) reduzidos^(53,54). O FR pode estar presente, porém é um achado inespecífico, uma vez que também pode estar presente no lúpus eritematoso sistêmico, na tuberculose, em pneumonias bacterianas e em neoplasias. A presença de macrófagos alongados e/ou multinucleados gigantes e fragmentos celulares tem sido descrita como o padrão citológico característico da AR^(63,64). Nenhum achado, entretanto, é característico o suficiente

para o diagnóstico de certeza do derrame pleural nesta enfermidade.

Os nódulos pulmonares podem ser solitários ou múltiplos, variando de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro⁽⁶⁵⁾, e localizam-se, mais freqüentemente, na periferia dos lobos médio direito e superiores. Estas lesões apresentam as mesmas alterações histopatológicas descritas para os nódulos reumatóides subcutâneos, com uma zona central de necrose fibrinóide, circundada por células mononucleares em paliçada numa camada externa de tecido de granulação vascular, linfócitos, células plasmáticas e fibroblastos^(65,66). Os nódulos pulmonares observados na síndrome de Caplan, uma associação de AR com pneumoconiose, têm aspecto histológico semelhante aos nódulos reumatóides, exceto pela presença de um halo pigmentar que envolve a lesão⁽⁶⁷⁾. Cavitação central ocorre em cerca de 50% dos nódulos, sendo a calcificação rara, em contraste aos nódulos da silicose, que comumente calcificam^(53,55).

A fibrose intersticial reumatóide acomete, preferencialmente, os lobos inferiores e caracteriza-se pela presença de degeneração fibrinóide, espessamento da parede alveolar com infiltração de linfócitos e monócitos, associada ao depósito de colágeno e descamação de células mononucleares grandes para dentro do alvéolo. Essas alterações não são, contudo, específicas da fibrose pulmonar da AR e também podem ser encontradas na fibrose pulmonar idiopática. Entretanto, a preponderância do infiltrado linfocítico, a presença de hiperplasia linfóide relacionada aos vasos sanguíneos e vias aéreas (bronquiolite folicular) e os nódulos reumatóides são mais característicos da AR⁽⁵⁴⁾. Em ambas as condições, o aspecto tardio é o de favo de mel.

Na BO, os estudos de necropsia mostram oclusão das vias respiratórias periféricas com fibrose e infiltrado linfocítico esparsos ao redor dos bronquíolos e um exsudato proteináceo nos bronquíolos e alvéolos⁽⁵³⁻⁵⁵⁾, sem hipertrofia das glândulas mucóides ou enfisema associados. Esta condição não deve ser confundida com a pneumonite obliterativa, vista nas infecções oportunistas dos pacientes em uso de imunossupressores⁽⁵³⁾.

Manifestações Clínicas

O envolvimento pleural é a manifestação pulmonar mais comum da doença reumatóide e pode estar associado à presença de derrame pericárdico. Embora sua prevalência tenha sido estimada em menos de 5%, cerca de 20% dos pacientes com AR

têm sintomas relacionados ao envolvimento pleural^(53,68). Estudos de autópsia, por outro lado, descrevem freqüência que varia entre 40% e 75%⁽⁶⁹⁾. O derrame pleural é habitualmente bilateral, de pequena monta e assintomático, ocorrendo, geralmente, na fase ativa da artrite. Em alguns pacientes pode ser acompanhado de febre baixa diária^(52,54,55). Raramente surge antes das manifestações articulares da AR e, em aproximadamente 20% dos casos, surge concomitantemente ao início da artrite⁽⁵³⁾. Pneumotórax e empiema são manifestações pleurais incomuns na AR. Quando presentes, geralmente são secundárias a nódulos reumatóides que cavaram para o espaço pleural^(53,55).

Os nódulos pulmonares são, na maioria dos casos, assintomáticos e, freqüentemente, observados apenas em pacientes com nódulos subcutâneos, FR positivo e doença articular mais grave^(52,56). Podem, embora raramente, anteceder o início do quadro articular. A cavitação dessas lesões pode determinar pneumotórax ou hemoptise, dependendo da sua localização^(53,55). O curso clínico e o prognóstico são favoráveis, mas, em alguns casos, a biópsia está indicada para estabelecer o diagnóstico e para excluir uma malignidade associada⁽⁵²⁻⁵⁶⁾. Os nódulos pulmonares da Síndrome de Caplan (geralmente múltiplos) surgem habitualmente em conjunto com as manifestações articulares. Em alguns pacientes, no entanto, as lesões pulmonares antecederam as articulares e, em outros, surgem mesmo sem artrite.

Desde a primeira descrição da associação entre AR e fibrose pulmonar em 1948, a prevalência dessa última tem variado em diferentes estudos, na dependência do critério diagnóstico e dos métodos utilizados (radiografia de tórax: 1 a 5%; testes de função pulmonar, espirometria e capacidade de difusão do CO: 40%; e biópsia pulmonar: 80%)⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. O quadro clínico e a evolução da fibrose pulmonar na AR é similar à observada na fibrose pulmonar de outras causas. As manifestações clínicas mais comuns são a tosse não produtiva e dispnéia de instalação lenta e progressiva, características que contrastam com as específicas da broncoalveolite fibrosante. Essa última, que surge raramente na AR, apresenta elevada mortalidade e se acompanha geralmente de dispnéia progressiva associada a hemoptóicos. A fibrose pulmonar da AR, via de regra, não determina perda significativa da função pulmonar.

Doença intersticial pulmonar também pode surgir como expressão de toxicidade de drogas

empregadas no tratamento da AR⁽⁵⁵⁾. Em pacientes que receberam ouro para o tratamento da AR, ela pode tomar a forma de uma reação de hipersensibilidade e pode se assemelhar a um edema pulmonar agudo. O metotrexato e outros agentes alquilantes também podem produzir pneumonite intersticial aguda, quer como um efeito tóxico direto quando utilizados em doses elevadas, quer como uma reação de hipersensibilidade idiossincrásica⁽⁵⁵⁾.

A apresentação clínica da BO é habitualmente aguda, com tosse seca, dispnéia intensa e estertoração crepitante difusa à ausculta pulmonar^(54,55).

O acometimento da cricoaritenóide, assim como a presença de nódulo reumatóide próximo às cordas vocais, ou mesmo vasculite da *vasa nervorum* do laringeu recorrente ou do vago, podem determinar obstrução das vias aéreas superiores. Estas alterações também podem causar rouquidão, disfagia ou disfonia^(55,56).

Investigação complementar

Como os derrames pleurais reumatóides são, geralmente, pequenos e muitos pacientes são assintomáticos, a radiografia de tórax é usualmente a única forma de diagnóstico. Quando indicada, a toracocentese é o procedimento de eleição para o esclarecimento da origem do derrame pleural. A análise celular e bioquímica, bem como a determinação da concentração dos componentes do complemento no LP podem ser úteis. Esta última deve ser realizada concomitantemente com a determinação do complemento sérico e a dosagem das proteínas totais do LP e do soro⁽⁵⁵⁾. Uma menor relação complemento/proteínas totais no LP, em relação ao soro, sugere uma ativação local do sistema do complemento. A biópsia transtorácica de pleura raramente auxilia na confirmação da etiologia reumatóide do LP, mas pode ser útil no diagnóstico diferencial, afastando outras condições mórbidas (por exemplo: infecções ou neoplasias).

O estudo histopatológico dos nódulos pulmonares raramente é necessário, mas, quando indicado, pode ser realizado via transbrônquica. Alguns casos de nódulos pulmonares solitários podem apresentar a coexistência de alterações histopatológicas características de nódulo reumatóide e carcinoma broncogênico⁽⁷³⁾. Este fato alerta para o cuidado na interpretação de resultados "benignos" das biópsias por aspiração com agulha fina nestes pacientes.

O aspecto radiológico clássico da fibrose intersticial na AR é o padrão reticular, reticulonodular ou em favo de mel nas bases pulmonares^(52-56,69). A to-

mografia computadorizada de alta resolução (TCAR) possibilita identificar essas alterações com maior precocidade e até mesmo caracterizar as fases de doença inflamatória aguda. Entretanto, o significado clínico desta melhor detecção não está estabelecido.

Nos pacientes com AR e fibrose pulmonar, os testes de função pulmonar mostram um padrão restritivo, com diminuição do volume pulmonar, aumento da relação FEV₁/CV e diminuição da capacidade de difusão do CO, após ajuste para o nível de hemoglobina^(74,75). Esta correção é necessária, uma vez que a anemia relacionada à doença de base é a causa mais freqüente de diminuição da DCO nos pacientes com AR.

O LBA tem permitido a identificação de alterações inflamatórias alveolares com um método não invasivo e que pode ser repetido em diferentes momentos evolutivos⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. O LBA pode revelar tanto uma alveolite linfocítica, quanto uma inflamação neutrofílica, com ou sem fibrose pulmonar. Na alveolite linfocítica da AR há um predomínio de células T, com um aumento no número das células CD4 e na relação CD4/CD8. Na alveolite neutrofílica, ao contrário, observa-se uma diminuição na relação CD4/CD8⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Embora a alveolite linfocítica seja um achado freqüente, ela não é específica e o seu tratamento não está, necessariamente, indicado⁽⁵⁴⁾. Assim sendo, o LBA não está indicado para todos os pacientes com AR e envolvimento intersticial pulmonar.

A biópsia pulmonar está reservada para os casos nos quais existe a suspeita de BO ou BOPO e para análise histopatológica de nódulos suspeitos de malignidade⁽⁵⁴⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Goldfarb M, Klumb EM, Smedo CL, et al. Análise das internações hospitalares de 220 casos de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 1992; 32 (Suppl): 40.
- 2-Seibold JR. Scleroderma. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds.). *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1997: 1133-1162.
- 3-Klumb EM. Esclerose sistêmica progressiva associada a neoplasia pulmonar. *Boletim SRRJ* 1991; 21:24.
- 4-Chanana A, Sharma AOP. Pulmonary involvement in unusual multisystem disorders. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 5: 384-390.
- 5-Black CM. Systemic sclerosis "state of the art" 1995. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 194-196.
- 6-Lee P. Clinical aspects of systemic and localized sclerosis. *Curr Opin Rheum* 1993; 5: 785-791.
- 7-Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, et al. Autoantigenic epitopes on DNA topoisomerase I. *Arthritis Rheumat* 1993; 10: 1406-1413.
- 8-Kahaleh B. Immunologic aspects of scleroderma. *Curr Opin Rheum* 1993; 5: 760-765.
- 9-Stein CM, Tanner SB, Awad JA, et al. Evidence of free radical-mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis Rheumat* 1996; 39: 146-150.
- 10-Male D. Cell migration and inflammation. In: Roitt I, Brostoff J, Male D (eds.). *Immunology*. London: Mosby, 1998: 14.2-7.
- 11-Bolster MB, Ludwicka A, Sutherland SE, et al. Cytokine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumat* 1997; 40: 743-751.
- 12-La Corte R, Bajocchi G, Potena A, et al. Bronchial Hyperreactivity in systemic sclerosis patients: influence of associated Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 636-639.
- 13-Sacks DG, Okano Y, Steen VD, et al. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol* 1996; 23: 639-642.
- 14-Martin L, Pauls JD, Ryan JP, Fritzler MJ. Identification of a subset of patients with scleroderma with severe pulmonary and vascular disease by the presence of autoantibodies to centromere and histone. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:780-784.
- 15-Kuwana M, Fujii T, Mimori T, Kaburaki J. Enhancement of anti-DNA topoisomerase I autoantibody response after lung cancer in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumat* 1996; 39: 686-691.
- 16-Scheja A, Akesson A, Wollmer P, Wollheim. Early pulmonary disease in systemic sclerosis: a comparison between carbon monoxide transfer factor and static lung compliance. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 725-729.
- 17-Leão A, Tavares JL, Albuquerque EMN, Costa C, Klumb EM, Brandão RE. High resolution tomography in the diagnosis of interstitial lung diseases associated to collagen vascular diseases. *Rev Bras Reumatol* 1994; Suppl: 30.
- 18-Spertini F, Aubert JD, Leimgruber A. The potential of bronchoalveolar lavage in the prognosis and treatment of connective-vascular diseases. *Clin Exp Rheum* 1996;14: 681-688.
- 19-Albuquerque EMN, Tavares JL, Costa CH, Ornellas MH, Klumb EM. Bronchoalveolar lavage in connective tissue diseases. *Rev Esp Reumatol* 1993; 20 (Suppl): 547.
- 20-Mülherin D, Bresnihan B. Systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1993; 3: 31-57.
- 21-Min JK, Hong YS, Park SH, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 2254-2257.
- 22-Sant SM, Dodan M, Fenelon HM, Breatnach ES. Pleuro-pulmonary abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: Assessment with high resolution com-

- puted tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 507-513.
- 23-Quismorio FPJ. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Dubois EL, Ed. *Lupus Erythematosus*. 1998: 673-692.
- 24-Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, et al. Five year follow up study of prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1995; 129: 510-514.
- 25-Yokoi T, Tomita Y, Fukaya M, et al. Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus: predominantly thrombotic arteriopathy accompanied by plexiform lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 467-470.
- 26-Asherson RA, Higenbottan TW, Xuan ATD, et al. Pulmonary hypertension in a lupus clinical: experience with twenty four patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1292-1298.
- 27-Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol* 1995; 22: 62-66.
- 28-Petri M, Rheinschmidt M, Keefe QW, et al. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 524-531.
- 29-Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 195-207.
- 30-Soubrier M, Dubost JJ, Piette JC, et al. Le syndrome des poumons rétractés lupiques. *Rer Rhum Engl Ed* 1995; 62: 417-420.
- 31-Muñoz RFJ, Font J, Badia JR, et al. Shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus: improvement with inhaled beta agonist therapy. *Lupus* 1997; 6: 412-414.
- 32-Gröen H, Bootsman H, Postma DS, Kallenberg CGM. Primary pulmonary hypertension in a patient with systemic lupus erythematosus: partial improvement with cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1993; 20: 1055-1057.
- 33-Pertschuk LP, Moccia LF, Rosen Y, et al. Acute pulmonary complications in systemic lupus erythematosus. *Clin Pathol* 1977; 68: 553-557.
- 34-Barile LA, Jara LJ, Medina Rodriguez F, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 445-448.
- 35-Ester D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50: 85-95.
- 36-Ropes MW. *Systemic lupus erythematosus*. Cambridge MA: Harvard University Press, 1976.
- 37-Ooi GC, Ngan H, Peh WC, et al. Systemic lupus erythematosus patients with respiratory symptoms: the value of HRCT. *Clin Radiol* 1997; 52: 775-781.
- 38-Fishback N, Koss MN. Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1: 368-375.
- 39-Fink SD, Kremer JM. Successful treatment of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus with methotrexate. *J Rheumatol* 1995; 22: 967-969.
- 40-Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwartz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: Clinical presentation, survival and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 192-202.
- 41-Liu MF, Lee JH, Weng TH, Lee YY. Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 291-295.
- 42-Petri M, Huang V. *Annals of American College Congress of Rheumatology*. Arthritis Rheum 1996.
- 43-Good JT, King TE, Antony VD, Sahn AS. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-718.
- 44-Shan AS. The pleura. *Am Ver Resp Dis* 1988; 138: 184-234.
- 45-Khare VBS, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell D. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866-871.
- 46-Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940-950.
- 47-Nishimura K, Izumi T, Kitaichi M, et al. The diagnostic accuracy of high resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest* 1993; 104: 1149-1155.
- 48-Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1215-1220.
- 49-Lockshin MD. Antiphospholipid antibody: new concepts. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33: 141-146.
- 50-Ker JE, Poe R, Kramer Z. Antiphospholipid antibody syndrome presenting as a refractory noninflammatory pulmonary vasculopathy. *Chest* 1997; 112: 1707-1710.
- 51-McGregor AJ, Silman AL. Rheumatoid arthritis. Classification and epidemiology. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds.) *Rheumatology*. London: Mosby, 1998: 5.2.1-6.
- 52-Matteson EL, Cohen MD, Conn DL. Rheumatoid arthritis. Clinical features and systemic involvement. In: Klippel JH, Dieppe PA (eds.). *Rheumatology*. London: Mosby, 1998: 5.4.1-8.
- 53-Harris Jr., ED. Course and complications of established rheumatoid arthritis. In: Harris Jr., ED (ed.). *Rheumatoid arthritis*. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 232-255.
- 54-Anaya JM, Diethelm L, Ortiz L, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1995; 24: 224-254.
- 55-Kelly CA. Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. In: Kelly CA (ed.). *Lung disease in rheumatic disorders*. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 1-16.
- 56-Kelly CA. Rheumatoid arthritis: other rheumatoid lung problems. In: Kelly CA (ed.). *Lung disease in rheumatic disorders*. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 17-29.
- 57-Charles PJ, Sweatman MC, Marrkwich JR. HLA - B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers* 1991; 9: 97-101.
- 58-Gossette P, Perez T, Lasalle P. Increased TNF- α secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 593-597.

- 59-Penny WJ, Knight RK, Rees AE, et al. Obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 467-472.
- 60-Geddes DM, Corrin B, Brewerton DA, et al. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. *Q J Med* 1977; 46: 427-444.
- 61-Holness L, Tenebaum J, Cooter NBE, Grossman RF. Fatal bronchiolitis obliterans associated with chrysotherapy. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 593-596.
- 62-Fort JG, Scovern H, Abruzzo JL. Intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone for the treatment of bronchiolitis and interstitial fibrosis associated with chrysotherapy. *J Rheum* 1988; 41: 469-472.
- 63-Nosanchuk JS, Taylor B. A unique cytologic picture in pleural fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Am J Clin Pathol* 1968; 17: 330-335.
- 64-Zufferey P, Ruzicka J, Gerster JC. Pleural fluid cytology as an effusion of rheumatoid origin. *J Rheumatol* 1993; 20:1449-1451.
- 65-Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Ver Respir Dis* 1985; 131: 770-777.
- 66-Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 761-766.
- 67-Caplan A. Certain unusual radiological appearances in the chest of coal miners suffering from rheumatoid arthritis. *Thorax* 1953; 8: 29-37.
- 68-Joseph J, Sahn SA. Connective tissue diseases and the pleura. *Chest* 1993; 104: 262-270.
- 69-Snannon TM, Gale E. Noncardiac manifestation of rheumatoid arthritis in the thorax. *J Thorac Imaging* 1992; 7: 19-29.
- 70-Elman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestation. *Br Med J* 1948; 2: 816-820.
- 71-Ludkowitz L, Maldof IM, Abelmann WH. Rheumatoid lung disease. *Br J Dis Chest* 1961; 55: 35-9.
- 72-Jurrik AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 217-224.
- 73-Shenberg KN, Schened AR, Taylor TH. Rheumatoid disease and bronchogenic carcinoma - case report and review of the literature. *J Rheumatol* 1984; 11: 226.
- 74-Wiedeman HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med* 1989; 10: 677-722.
- 75-Hyland RH, Gordon DA, Broder I. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; 10: 395-405.
- 76-Gilligan DM, O'Connor CM, Ward K, et al. Bronchoalveolar lavage in mild and severe rheumatoid arthritis. *Thorax* 1990; 45: 591-596.
- 77-Kolarz G, Scherak O, Popp W. Bronchoalveolar lavage in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 556-561.
- 78-Scherak O, Popp W, Kolarz G. Bronchoalveolar lavage lung biopsy in rheumatoid arthritis. In vivo effects of disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 1993; 20: 944-999.