

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ,
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΚΑΡΑΝΤΑΝΑΣ**

**Μελέτη του πνευμονικού παρεγχύματος με υπολογιστική τομογραφία
θώρακος υψηλής ευκρίνειας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα
πρίν και μετά την θεραπεία με anti-TNF παράγοντες**



**ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ Ε. ΔΕΤΟΡΑΚΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΔΙΑΓΝΩΣΤΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2016**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1.ΜΑΡΙΑ ΡΑΪΣΑΚΗ, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

2.ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΓΚΟΥΡΤΣΟΓΙΑΝΝΗΣ, Καθηγητής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

3.ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΟΥΜΠΑΣ, Καθηγητής Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1.ΜΑΡΙΑ ΡΑΪΣΑΚΗ, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

2.ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΓΚΟΥΡΤΣΟΓΙΑΝΝΗΣ, Ομότιμος Καθηγητής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

3.ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΟΥΜΠΑΣ, Καθηγητής Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

4.ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΚΑΡΑΝΤΑΝΑΣ, Καθηγητής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης.

5.ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΑΝΤΩΝΙΟΥ, Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

6.ΠΡΟΔΡΟΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

7.ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΕΡΤΣΙΑΣ, Επίκουρος καθηγητής Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Αφιερώνεται στους γονείς μου, Μανώλη και Μαίρη

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστήρια.....	6
Περίληψη.....	7
Συντομογραφίες.....	9
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
Εισαγωγή στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα.....	11
Δείκτες διάγνωσης και παρακολούθησης της ΡΑ.....	14
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ.....	15
Πνευμονική συμμετοχή στη ΡΑ.....	17
Προσβολή των αεραγωγών στη ΡΑ.....	21
Η διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με τη ΡΑ (RA-ILD).....	22
Κλινικοεργαστηριακή διάγνωση διάμεσης πνευμονοπάθειας στη ΡΑ.....	26
Πρότυπα διάμεσης πνευμονοπάθειας στη ΡΑ.....	28
Ο ρόλος της υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) στη διάγνωση και παρακολούθηση της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς με ΡΑ.....	32
Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs) και ΡΑ.....	36
Ο δείκτης CPI (Composite physiologic index).....	37
Συμβατική θεραπεία της ΡΑ.....	37
Οι βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία της ΡΑ.....	39
Ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.....	43

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	46
Σκοπός μελέτης.....	47
Υλικά και μέθοδοι.....	47
Θεραπευτική αγωγή.....	49
Υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT).....	49
Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs).....	52
Εργαστηριακή ανάλυση.....	53
Στατιστική μελέτη.....	53
Αποτελέσματα.....	54
Ευρήματα αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF-α παράγοντες.....	58
Μεταβολές ένα έτος μετά τη θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντες.....	68
Συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μεταξύ των ομάδων μελέτης και των ομάδων ελέγχου.....	77
Συσχετίσεις μεταξύ παγίδευσης αέρα, πάχυνσης τοιχώματος βρόγχων και παραμέτρους των λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων.....	80
Ανάλυση παλινδρόμησης για τη χρήση της Μεθοτρεξάτης.....	82
Δείκτης CPI.....	84
Συζήτηση.....	86
Συμπεράσματα.....	93
Περίληψη στα αγγλικά.....	95
Βιβλιογραφία.....	110

Ευχαριστήρια

Πρώτα απ' όλα επιθυμώ να ευχαριστήσω από καρδιάς τον καθηγητή ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και μέντορά μου **κ. Νικόλαο Γκουρτσογιάννη**, που μου έδωσε απλόχερα την ευκαιρία να ξεκινήσω αυτή την ενδιαφέρουσα μελέτη. Θα πρέπει όμως να ομολογήσω ότι την ιδέα για το θέμα της διδακτορικής διατριβής την οφείλω στον επιμελητή και διδάσκαλό μου όλα αυτά τα χρόνια, ιατρό ακτινολόγο **κ. Ελευθέριο Μαγκανά**, τον οποίο ευχαριστώ από καρδιάς. Σημαντική υποστήριξη από την αρχή της μελέτης εισέπραξα από τον καθηγητή ρευματολογίας **κ. Δημήτριο Μπούμπα**, ενώ καθοριστικός ήταν ο ρόλος του αναπληρωτή καθηγητή ρευματολογίας **κ. Σιδηρόπουλου** για την πρόοδο διατριβής, με τη βοήθεια του οποίου συμπληρώθηκε η τελική ομάδα μελέτης των ασθενών. Τους ευχαριστώ πάρα πολύ. Ιδιαίτερα πολύτιμη ήταν η συμβολή της επίκουρης καθηγήτριας πνευμονολογίας **κ. Αικατερίνης Αντωνίου** στο κομμάτι των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων, το οποίο αποτέλεσε βασικό μέρος της μελέτης. Βασικό ρόλο στην έκβαση των τελικών αποτελεσμάτων έπαιξε η ενδεδειγμένη στατιστική ανάλυση της ιατρού και στατιστικού **κ. Ισμήνης Λασηθιωτάκη**. Τέλος, καθοριστική ήταν η συμβολή, καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης, της επιβλέπουσας μου, επίκουρης καθηγήτριας ακτινολογίας, **κ. Μαρίας Ραϊσιάκη**, για τη συλλογή και ανάλυση των δεδομένων, καθώς και τη συγγραφή του τελικού άρθρου της διδακτορικής διατριβής. Χωρίς την πολύτιμη βοήθεια και συνεχή υποστήριξή της η παρούσα διδακτορική διατριβή πιθανότατα να μην είχε ολοκληρωθεί

Περίληψη

Σκοπός: Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας με anti-TNF-α παράγοντες, σε σύγκριση με μη-βιολογικούς παράγοντες (nbDMARDs), όσον αφορά στην πνευμονική νόσο, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Υλικά και μέθοδοι: 82 διαδοχικοί ασθενείς, 29 άνδρες, 53 γυναίκες, ηλικίας 42-79 ετών, που είχαν διαγνωστεί με ρευματοειδή αρθρίτιδα, κατάλληλοι για θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες μελέτης: 42 με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με την RA (RA-ILD) και 40 χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί). Συγκροτήθηκαν δύο έτερες αντίστοιχες ομάδες ελέγχου οι οποίες αποτελούνταν: η μία από 44 ασθενείς με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια και η έτερη από 44 ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια, αμφότερες υπό αγωγή με μη βιολογικούς παράγοντες (nb DMARDs). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε HRCT θώρακος στις οποίες έγινε βαθμονόμηση (scoring) των ευρημάτων, λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων και μελέτη βιοδεικτών στο περιφερικό αίμα κατά την έναρξη της θεραπείας και ένα έτος μετά.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση της έκτασης της παγίδευσης αέρα και της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας, σε αμφότερες τις ομάδες μελέτης (RA-ILD και RA-ILD αρνητικοί) ($p<0,05$). Το εύρημα αυτό συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντική βελτίωση των παραμέτρων σπιρομέτρησης MMEF75-25, RV και του λόγου RV/TLC και στις δύο ομάδες μελέτης ($p<0,05$). Στην ομάδα RA-ILD η βαθμονόμηση σχετιζόμενη με την έκταση της διάμεσης πνευμονοπάθειας παρέμεινε αμετάβλητη μετά τη θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντες.

Κανένας ασθενής από την ομάδα μελέτης RA-ILD αρνητικοί δεν ανέπτυξε νεοεμφανιζόμενη διάμεση πνευμονοπάθεια. Σε αμφότερες τις ομάδες ελέγχου, τόσο τα ευρήματα της HRCT θώρακος όσο και οι λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων δεν διέφεραν σημαντικά ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας. Η ανάλυση παλινδρόμησης των HRCT ευρημάτων σε ομάδα ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη (MTX) ανέδειξε σε αμφότερες τις ομάδες μελέτης και ελέγχου μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της δόσης της MTX και της βαθμονομημένης έκτασης της διάμεσης πνευμονοπάθειας ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας, καθώς και μεταξύ της δόσης της MTX και της έκτασης παγίδευσης αέρα, τόσο κατά την έναρξη, όσο και ένα έτος μετά τη μετά τη θεραπεία.

Συμπεράσματα: Η anti-TNF-α θεραπεία, σε αντίθεση με την μη-βιολογική θεραπεία (DMARDs), οδήγησε στη βελτίωση της νόσου των μικρών αεραγωγών. Δεν υπήρξε εμφάνιση διάμεσης πνευμονοπάθειας ούτε παρόξυνση προϋπάρχουσας διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες anti-TNF-α. Τα ανωτέρω ευρήματα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα και το ασφαλές προφίλ της θεραπείας αυτής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Συντομογραφίες

ΡΑ: ρευματοειδής αρθρίτιδα

ΔΠ: διάμεση πνευμονοπάθεια

ILD: interstitial lung disease

RA-ILD: rheumatoid arthritis related interstitial lung disease

HRCT: high resolution computed tomography

TNF-α: tumor necrosis factor-α

RF: rheumatoid factor / ρευματοειδής παράγοντας

anti-CCP: anti- cyclic citrullinated peptide

UIP: usual interstitial pneumonia

NSIP: non-specific interstitial pneumonia

COP: cryptogenic organizing pneumonia

PFTs: pulmonary function tests

FEV1: forced Expiratory Volume in 1 second

FVC: forced vital capacity

FEV1/FVC: forced Expiratory Volume in 1 second/ forced vital capacity

RV: residual volume

TLC: total lung capacity

RV/TLC: residual volume/ total lung capacity

MMEF₇₅₋₂₅: forced mid expiratory flow rate

DLCO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

GGO: ground glass opacities – περιοχές γαλακτογρόου υάλου

ΠΑ: παγίδευση αέρα

ΤΚΕ: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

CPI: composite physiologic index

MTX: Μεθοτρεξάτη

HCQ: υδροξυχλωροκινίνη

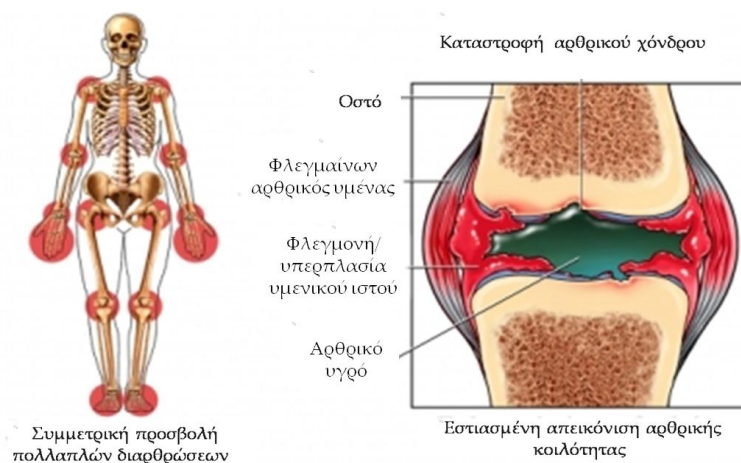
ACR/ EULAR: American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism

I. Γενικό μέρος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι χρόνια, συμμετρική, πολυαρθρική, αλλά και συστηματική φλεγμονώδης νόσος, αυτοάνοσης αρχής. Αποτελεί το συχνότερο φλεγμονώδες ρευματικό νόσημα, προσβάλλοντας το 0,5-2% των ενηλίκων παγκοσμίως, ηλικίας 35-55 ετών και τουλάχιστον δύο φορές συχνότερα τις γυναίκες, σε σχέση με τους άνδρες, ενώ μπορεί να εμφανιστεί σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, ακόμη και σε παιδιά [1].

Η νόσος εκδηλώνεται υπό τη μορφή πολυαρθρίτιδας, με συμμετρική προσβολή των περιφερικών αρθρώσεων, ιδιαίτερα των μικρών διαρθρώσεων των άκρων χειρών (μετακαρποφαλαγγικές και εγγύς μεσοφαλαγγικές), των καρπών και των άκρων ποδών. Η ΡΑ προκαλεί χρόνια φλεγμονή και υπερπλασία του υμενικού ιστού του αρθρικού θυλάκου, με συνοδό προσβολή του αρθρικού χόνδρου, ενώ μπορεί να προσβάλει και τις περιαρθρικές ανατομικές δομές, όπως μύες, τένοντες, συνδέσμους και περιτονίες [1] (Εικόνα 1).

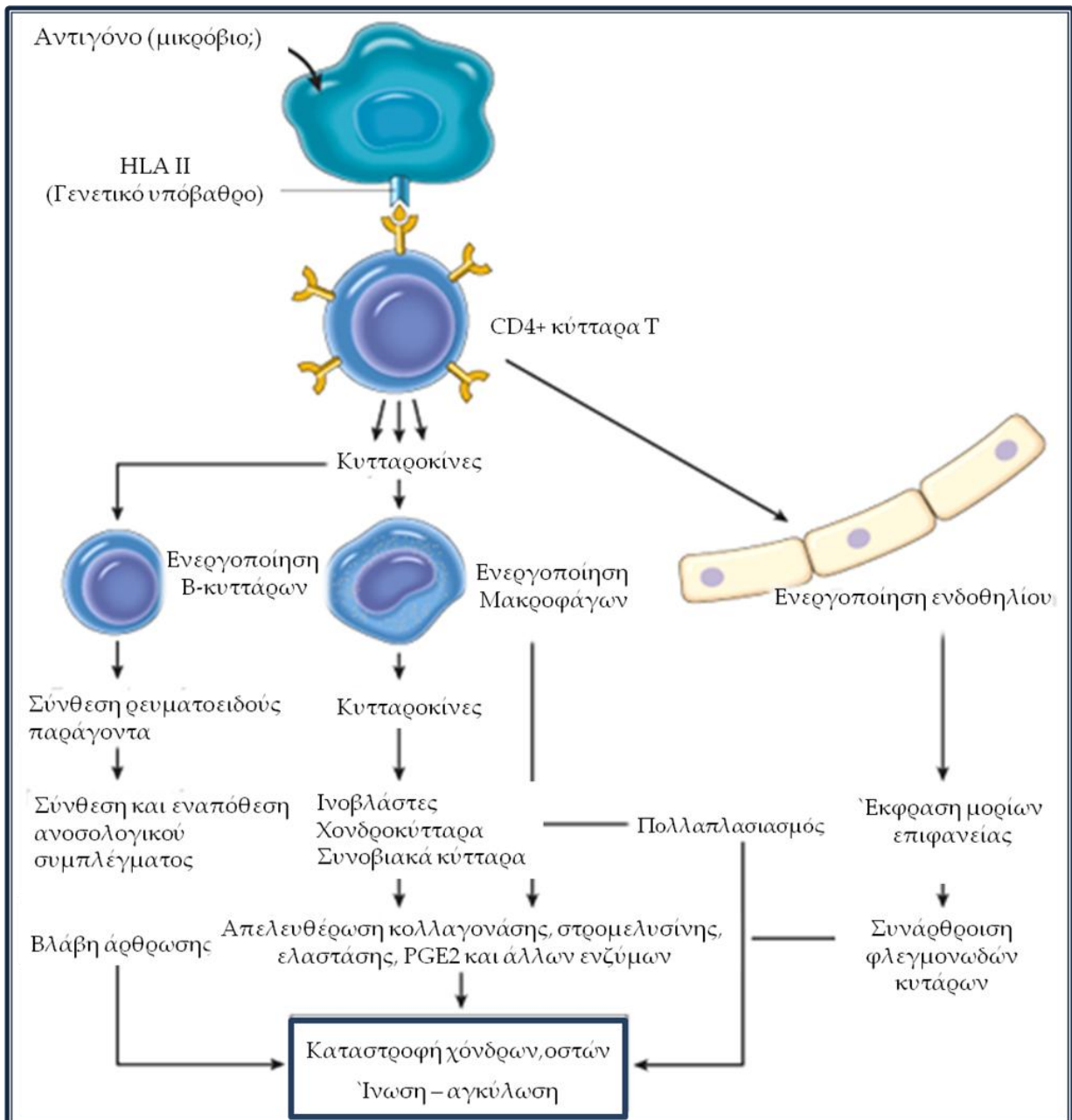


Εικόνα 1. Επισημαίνονται με κόκκινο χρώμα οι περιφερικές αρθρώσεις που προσβάλλονται συχνότερα από την ΡΑ, ιδιαίτερα οι μικρές διαρθρώσεις των άκρων χειρών, των καρπών και των άκρων ποδών. Σχηματική αναπαράσταση των μακροσκοπικών αλλοιώσεων στις διαρθρώσεις (φλεγμονή και υπερπλασία του υμενικού ιστού, του αρθρικού υμένα και προοδευτική καταστροφή του αρθρικού χόνδρου).

Η RA φαίνεται να αποδίδεται στο συνδυασμό γενοτύπου και περιβάλλοντος. Αν και η αιτιοπαθογένεια της νόσου είναι άγνωστη, εν τούτοις υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μηχανισμοί αυτοανοσίας παίζουν σημαντικό ρόλο στην χρονιότητα και στην εξελικτική πορεία της νόσου. Κεντρικό ρόλο στον παθογενετικό μηχανισμό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας διαδραματίζει η αναγνώριση ενός συμπλέγματος (πιθανότατα αυτοαντιγόνου) μεταξύ των τάξεως II μορίων HLA και του αντιγονικού υποδοχέα (TCR) των CD⁴⁺ T λεμφοκυττάρων. Παράλληλα, η παθοφυσιολογία της νόσου φαίνεται άρρηκτα συνδεδεμένη με τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων, όπως ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) και τα αντικυκλικά κιτρουλινικά πεπτίδια (anti-CCP), τα οποία ευθύνονται για την προοδευτική καταστροφή των διαρθρώσεων [2].

Συνεπώς, η παθογένεια των αρθρικών αλλοιώσεων οφείλεται σε διαταραχές της ανοσιακής και φλεγμονώδους απαντήσεως, καθώς και σε αντιδράσεις αποκαταστάσεως της αρθρικής βλάβης. Η χρόνια φλεγμονή και η ιστική καταστροφή του αρθρικού υμένα των προσβεβλημένων αρθρώσεων, είναι αποτέλεσμα αλληλοεπιδράσεων μεταξύ των διάφορων κυττάρων (μακροφάγα, ινοβλάστες, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα) και προϊόντων τους (όπως κυτταροκίνες και ένζυμα) που συμμετέχουν στην φλεγμονώδη διεργασία [2].

Η προοδευτική καταστροφή, παραμόρφωση και λειτουργική απώλεια των προσβεβλημένων διαρθρώσεων κλινικά εκδηλώνεται με άλγος και δυσκινησία που καταλήγει σε χρόνια αναπηρία. Στα τελικά στάδια της νόσου, οι αρθρικοί χόνδροι και οι υποκείμενες οστικές δομές που απαρτίζουν τη διάρθρωση καταστρέφονται (Εικόνα 3) [3,4,5,6,7].



Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού προσβολής των διαρθρώσεων από την ΡΑ. Περιγράφονται οι αλληλοεπιδράσεις μεταξύ των διάφορων κυττάρων (μακροφάγα, ινοβλάστες, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα) και προϊόντων τους (όπως κυτταροκίνες και ένζυμα) που συμμετέχουν στην φλεγμονώδη διεργασία, με προοδευτική καταστροφή, παραμόρφωση και λειτουργική απώλεια των προσβεβλημένων διαρθρώσεων (τροποποιημένο από V. Kummar et al. in Robbins Basic Pathology, 9th edition, Elsevier 2013).

Η ΡΑ είναι μια χρόνια, τυπικά ισόβια νόσος με μεταβαλλόμενη πορεία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η πρώτη εμφάνιση της νόσου είναι αμβληγρή και συνήθως συνδέεται με άλγος των μικρών αρθρώσεων όπως των δακτύλων των άκρων χειρών και ποδών, είτε με άλγος των αγκώνων ή των αστραγάλων. Οι διαρθρώσεις προσβάλλονται συμμετρικά, με επακόλουθα άλγος και χαρακτηριστική δυσκαμψία, ιδιαίτερα τις πρωινές ώρες. Καθώς εξελίσσεται η πάθηση, οι αρθρώσεις διογκώνονται, παραμορφώνονται και εν τέλει δυσλειτουργούν.

Σπανιότερα η ΡΑ φέρει αιφνίδια επιθετική έναρξη, επηρεάζοντας ταυτόχρονα περισσότερες διαρθρώσεις, ενώ είναι δυνατόν να συνοδεύεται και από εξωαρθρικές εκδηλώσεις (ρευματοειδή οζίδια, αγγειίτιδα) ως αποτέλεσμα της προσβολής διαφόρων ιστών και οργάνων [6].

Δείκτες διάγνωσης και παρακολούθησης της ΡΑ

Σύμφωνα με τα ACR/EULAR κριτήρια του 2010, απαραίτητα για τη διάγνωση της ΡΑ είναι η παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα (RF) και των αντισωμάτων έναντι των κυκλικών κιτρουλινικών πεπτιδίων (anti-CCP) [9].

Η παρουσία και τα υψηλά επίπεδα ορού του ρευματοειδούς παράγοντα (RF), έχουν σχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΡΑ. Η πιθανότητα αυτή μπορεί να αυξηθεί κατά 26 φορές εάν τα αρχικά επίπεδα ορού του RF είναι >100 IU/ml [10,11].

Οι ασθενείς θετικοί στον RF παρουσιάζουν συνήθως περισσότερο επιθετικές μορφές της ΡΑ. Επιπλέον, η παρουσία του ισοτύπου IgA του RF έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη εξωαρθρικών εκδηλώσεων της νόσου [12].

Σε ασθενείς σε πρώιμο στάδιο της ΡΑ, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για συνεχόμενα έτη με κλινική εκτίμηση, βιοδείκτες ορού και απεικονιστικές εξετάσεις, η παρουσία των

αντισωμάτων anti-CCP κατά την αρχική διάγνωση της νόσου συνδέθηκε με ταχύτερη ακτινολογική επιδείνωση και βαρύτερη μορφή της νόσου [13,14].

Η παρουσία έτερων βιοδεικτών , όπως τα αντισώματα anti-MCV, έχει συνδεθεί με σοβαρότερες μορφές της ΡΑ, ωστόσο οι δείκτες αυτοί δεν χρησιμοποιούνται ευρέως [15,16]. Δείκτες φλεγμονής οι οποίοι χρησιμοποιούνται στον καθιερωμένο έλεγχο των ασθενών με ΡΑ είναι η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Αν και αμφότεροι οι δείκτες είναι απαραίτητοι για την παρακολούθηση των ασθενών αυτών, ωστόσο στερούνται ειδικότητας.

Μεγάλη μελέτη απέδειξε ότι σε ποσοστό 35% έως 45% των ασθενών με ΡΑ αρνητικοί στον RF, η ΤΚΕ και η CRP ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα [17].

Υπάρχουν 3 συστήματα βαθμονόμησης για την παρακολούθηση της εξέλιξης της ΡΑ τα οποία χρησιμοποιούνται:

1. το DAS 28 (Disease activity score 28), το οποίο μελετά συνολικά 28 αρθρώσεις, συγκεκριμένα τις εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις (10), τις μετακαρποφαλαγγικές (10), τις αρθρώσεις των καρπών (2), των αγκώνων (2), των ώμων (2) και των γονάτων (2).
2. Ο απλός δείκτης ενεργότητας της νόσου SDAI (Simplified disease activity index)
3. Ο δείκτης ενεργότητας κλινικής νόσου CDAI (Clinical disease activity index).

Το μειονέκτημα αυτών των συστημάτων βαθμονόμησης είναι ο βαθμός υποκειμενικότητας κάποιων εκ των κριτηρίων καθώς και ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με αρνητικές δοκιμασίες φλεγμονής, παρουσιάζει ενεργό νόσο [18,19].

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ

Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι ασθενείς με ΡΑ έχουν υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα λόγω της πρωιμότερης ανάπτυξης καρδιαγγειακών, πνευμονολογικών νοσημάτων, καθώς και συχνότερη εμφάνιση νεοπλασματικών νόσων [8,20].

Εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου εμφανίζονται περίπου στο 40-50% των ασθενών με ΡΑ, με διαφορετική συχνότητα από χώρα σε χώρα, τόσο στα αρχικά στάδια της νόσου, όσο και κατά την πορεία αυτής, προσβάλλοντας συχνότερα το δέρμα, τους οφθαλμούς, την καρδιά, το ενδοθήλιο των αγγείων, καθώς και τους πνεύμονες [5,21].

Αν και η ΡΑ είναι συχνότερη στις γυναίκες, οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου είναι περισσότερο συχνές στους άνδρες. Συχνότερη εκδήλωση αποτελούν οι ρευματοειδείς όζοι σε ποσοστό έως 25-30%, οι οποίοι συχνότερα εντοπίζονται υποδορίως, στο επίπεδο οστέινων προσεκβολών αρθρώσεων (όπως το ωλέκρανο και οι μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις) και αποτελούνται από ινώδη ιστό, με νεκρωτικό ινιδοειδές κέντρο [22].

Λιγότερο συχνά, οι ρευματοειδείς όζοι εντοπίζονται στο πνευμονικό παρέγχυμα, όπου και μπορούν να κοιλοματοποιηθούν, ενώ σε επαφή με τον υπεζωκότα, συνδέονται με πλευριτική συλλογή υγρού. Στο πνευμονικό παρέγχυμα, οι όζοι αυτοί είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικοί και εντοπίζονται σε ασθενείς θετικούς στο ρευματοειδή παράγοντα (RF). Σπανιότερα, οι ρευματοειδείς όζοι προσβάλλουν το τοίχωμα αγγείων (αγγειίτιδα), τους οφθαλμούς (ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα, σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα, ελκώδης κερατίτιδα), είτε την καρδιά (πρόωρη αθηροσκλήρυνση, στεφανιαία νόσος, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα με δημιουργία ρευματοειδών όζων στις γλωχίνες των καρδιακών βαλβίδων, με συνοδό προοδευτική ανεπάρκεια του βαλβιδικού μηχανισμού, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) [23-25].

Έτερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ αφορούν τους πνεύμονες (προσβολή του διάμεσου πνευμονικού δικτύου, των αεραγωγών και του υπεζωκότα), το αίμα (αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία/θρομβοκυττάρωση, ηωσινοφιλία) και λιγότερο συχνά τους νεφρούς (σπειραματονεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα), το νευρικό σύστημα (περιφερική νευροπάθεια), καθώς και το γαστρεντερικό σύστημα (μεσεντερική αγγειίτιδα) [26-30].

Οι εκδηλώσεις αυτές είναι συχνότερες σε ασθενείς με υψηλότερη ενεργότητα νόσου όπου η παθογένεια έχει αποδοθεί σε κυκλοφορούντα ανοσολογικά συμπλέγματα και σε λεμφοκύτταρα T, χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης αυτών [31].

Συγκεκριμένα, ασθενείς με υψηλά επίπεδα του ρευματοειδή παράγοντα είτε/και ασθενείς HLA-DR4 θετικοί είναι πιθανότερο να αναπτύξουν μία ή και περισσότερες εκ των προαναφερόμενων εξωαρθρικών εκδηλώσεων [32,33].

Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν εξωαρθρικές εκδηλώσεις παρουσιάζουν στατιστικά υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας συγκριτικά με ασθενείς με ΡΑ, χωρίς ανάλογες εκδηλώσεις [22].

Πνευμονική συμμετοχή στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η πρώτη αναφορά πνευμονικής νόσου σχετιζόμενη με ρευματοειδή αρθρίτιδα χρονολογείται το 1948 από τους Ellman και Ball [34]. Η πνευμονική συμμετοχή κυμαίνεται μεταξύ 1-40% των ασθενών με ΡΑ, δεν είναι πάντα κλινικά αναγνωρίσιμη και περιλαμβάνει την προσβολή του υπεζωκότα, του πνευμονικού παρεγχύματος, των αεραγωγών αλλά και των πνευμονικών αγγείων (Πίνακας 1) [35-38].

Οι περισσότερες πνευμονικές εκδηλώσεις σημειώνονται εντός των πρώτων 5 ετών από την έναρξη της νόσου, ωστόσο συχνά επισκιάζονται από την κλινικά βεβαρημένη εικόνα των ασθενών αυτών από την χρόνια φλεγμονή των αρθρώσεων [38].

Η προσβολή του υπεζωκότα αποτελεί κοινή εκδήλωση αλλά συνήθως είναι ασυμπτωματική, κλινικά ανιχνεύσιμη σε ποσοστό 10% το οποίο αγγίζει το 50% σε μελέτες αυτοψίας. Οι υπεζωκοτικές συλλογές αποτελούν συνήθως εξιδρώματα υψηλού πρωτεϊνικού περιεχόμενου και συχνά συνδυάζονται με εξιδρωματική περικαρδίτιδα και διάμεση

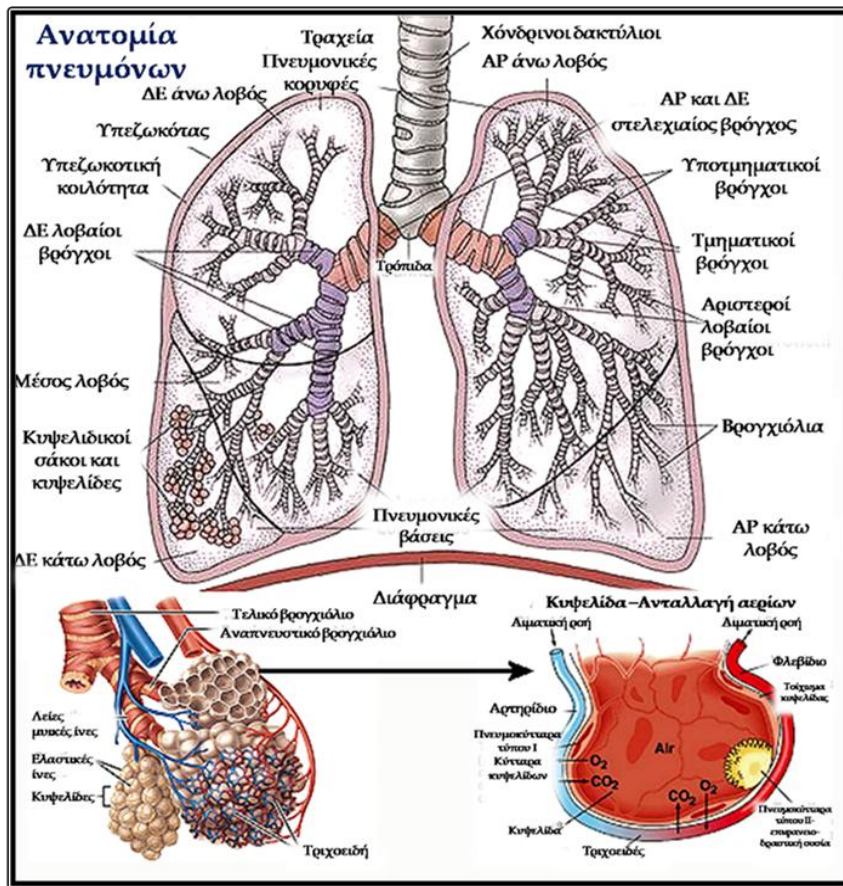
πνευμονοπάθεια (πολυρογονίτιδα). Η περικαρδιακή συλλογή υγρού, απαντάται σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με την υπεζωκοτική συλλογή [39-42].

Με τον όρο πνευμονικό παρέγχυμα ορίζεται η μοίρα του αναπνευστικού συστήματος που βρίσκεται πέραν των τελικών βρογχιολίων, δηλαδή το σύνολο των κυψελίδων, των βοτρυδίων και των αναπνευστικών βρογχιολίων που αναλαμβάνει την ανταλλαγή των αερίων μεταξύ αίματος και εισπνεομένου αέρα. Το στηρικτικό σύστημα του πνευμονικού παρεγγύματος αποτελεί το διάμεσο πνευμονικό δίκτυο το οποίο περιλαμβάνει την τριχοειδοκυψελιδική μεμβράνη με τον υποστηρικτικό της διάμεσο συνδετικό ιστό και τους περιαγγειακούς και περιλεμφικούς ιστούς (Εικόνα 3). Το διάμεσο πνευμονικό δίκτυο συντίθεται από επιθηλιακά κύτταρα που ονομάζονται πνευμονοκύτταρα τύπου I και II, από ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών τριχοειδών, κύτταρα του διαμέσου ιστού όπως οι ινοβλάστες, καθώς και από κυψελιδικά μακροφάγα, ενώ διαχωρίζεται σε κεντρικό, παρεγγυματικό και περιφερικό διάμεσο πνευμονικό δίκτυο [43-45].

Προσβολή πνευμονικού παρεγχύματος
Διάμεση πνευμονοπάθεια - Συνήθης διάμεση πνευμονίτιδα (UIP) - Μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα (NSIP) - Οξεία διάμεση πνευμονίτιδα (AIP)/διάχυτη κυψελιδική καταστροφή (DAD) - Οργανοποιός πνευμονίτιδα (OP)
Υπεξωκοτική προσβολή
Υπεξωκοτική συλλογή Πνευμοθώρακας Βρογχοπνευμονικό συρίγγιο Σύνδρομο "παγιδευμένου πνεύμονα"
Απόφραξη των αεραγωγών
Αρθρίτιδα κρικοαρυταινοειδών χόνδρων Βρογχεκτασίες Θυλακιώδης βρογχιολίτιδα Αποφρακτική βρογχιολίτιδα
Όζοι
Ρευματοειδείς όζοι Σύνδρομο Carlan
Αγγειακή νόσος
Ρευματοειδής αγγειίτιδα Πνευμονική υπέρταση
Άλλα
Φαρμακοτοξικότητα Λοιμώξεις Κακοήθειες Περιορισμός θωρακικού κλωβού Θρομβοεμβολική νόσος

Πίνακας 1. Πνευμονικές εκδηλώσεις στη ρευματοειδή αρθρίτιδα*

*Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. Eur Respir Rev. 2015 Mar;24(135):1-16.



Εικόνα 3. Ανατομία του πνευμονικού παρεγχύματος και του διάμεσου πνευμονικού δικτύου.

Η προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος, μπορεί να προκληθεί είτε άμεσα από τη ίδια τη PA, είτε δευτερογενώς από την ανοσοθεραπευτική αγωγή η οποία ακολουθείται και έχει καταγραφεί τόσο σε ασθενείς με πρώιμη συμπτωματική νόσο, όσο και σε περιπτώσεις πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας σχετιζόμενης με την προσβολή των αρθρώσεων σε ποσοστό 10-20% [45-47].

Μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η προσβολή του πνευμονικού παρεγχύματος αποτελεί τη δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου σε ασθενείς με βαρεία PA, με θνησιμότητα η οποία ξεπερνά το 20% τα πρώτα δύο έτη της εκδήλωσης της διάμεσης πνευμονοπάθειας [48,49].

Προσβολή των αεραγωγών στην ΡΑ

Η προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι συχνότερη στις γυναίκες και στους ασθενείς με μακροχρόνια νόσο και περιλαμβάνει την παρουσία ρευματοειδών όζων στο επίπεδο των φωνητικών χορδών, αρθρίτιδα των κρικοαρυταινοειδών αρθρώσεων και προσβολή του παλίνδρομου λαρυγγικού ή του πνευμονογαστρικού νεύρου από αγγειίτιδα. Η κλινική συμπτωματολογία κυμαίνεται από δυσφαγία και δύσπνοια έως και παράλυση των φωνητικών χορδών [50,51]

Η προσβολή των αεραγωγών του κατώτερου αναπνευστικού σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει λιγότερο μελετηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία σε σχέση με τη διάμεση πνευμονοπάθεια, με επιπολασμό 8% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, 25% σε ασυμπτωματικούς μη καπνιστές και 51% σε συμπτωματικούς ασθενείς [52,53]. Η παθολογία των αεραγωγών περιλαμβάνει την υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων, τις βρογχεκτασίες και την βρογχιολίτιδα, ενώ είναι συχνότερη σε άτομα θετικά σε αυτοαντισώματα (όπως ο RF και τα anti-CCP), χωρίς απαραίτητα συνοδό παρουσία φλεγμονώδους αρθρίτιδας [46,47,54].

Οι βρογχεκτασίες, ιδιαίτερα οι κυλινδρικές, αποτελούν το συχνότερο εύρημα σε εξετάσεις αξονικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) [54].

Η βρογχιολίτιδα παθολογοανατομικά, διαχωρίζεται σε συσφιγκτική και θυλακιώδη. Η συσφιγκτική βρογχιολίτιδα (Constrictive bronchiolitis), είναι μία μορφή της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (Bronchiolitis obliterans), χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, καθώς και υποβλεννογόνια ίνωση του τοιχώματος των βρογχιολίων. Τα ως άνω προκαλούν απόφραξη του αυλού των βρογχιολίων και προοδευτικό περιορισμό της ροής αέρα δια των μικρών αεραγωγών. Η θυλακιώδης βρογχιολίτιδα (follicular bronchiolitis), χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των λεμφικών θυλακίων στο τοίχωμα των βρογχιολίων, με στένωση του αυλού αυτών [55].

Η προσβολή των μικρών αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένης της συσφιγκτικής /αποφρακτικής βρογχιολίτιδας, είτε της θυλακιώδους βρογχιολίτιδας έχει αναφερθεί έως και στα 2/3 των ασθενών με PA, ακόμη και μεταξύ εκείνων που δεν παρουσιάζουν διάμεση πνευμονοπάθεια και φαίνεται να είναι περισσότερο συχνή (έως και 17%) σε σχέση με την προσβολή των μεγάλων αεραγωγών ($\leq 9\%$) [54-56].

Η απεικονιστική μελέτη με HRCT θώρακος αποδεικνύεται περισσότερο ευαίσθητη από τις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων στην ανίχνευση ευρημάτων σχετικών με την απόφραξη των μικρών αεραγωγών, όπως η πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων και βρογχιολίων, τα κεντρολοβιδιακά οζίδια καθώς και οι περιοχές παγίδευσης αέρα σε εκπνευστικές λήψεις [55].

Η διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με τη PA (RA-ILD)

Η διάμεση πνευμονοπάθεια (Interstitial lung disease, ILD), αποτελεί ομάδα νόσων που αφορούν στην προσβολή του διάμεσου πνευμονικού δικτύου και συγκεκριμένα του επιθηλίου των κυψελίδων, του ενδοθηλίου των τριχοειδών, του υποστηρικτικού διάμεσου συνδετικού ιστού, καθώς και του περιαγγειακού και περιλεμφικού ιστού. Η προοδευτική καταστροφή των ως άνω ιστών οδηγεί στην πάχυνση του διάμεσου πνευμονικού δικτύου και στην διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων στο επίπεδο αυτό. Η παρατεταμένη διάμεση πνευμονοπάθεια, μπορεί να καταλήξει σε πνευμονική ίνωση [56,57].

Το 2013, είχαν καταγραφεί παγκοσμίως 595,000 προσβεβλημένοι ασθενείς από διάμεση πνευμονοπάθεια, εκ των οποίων οι 471,000 απεβίωσαν [58].

Η διάμεση πνευμονοπάθεια η οποία σχετίζεται με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA-ILD) αποτελεί την πιο συχνή πνευμονική εκδήλωση της νόσου, με απεικονιστικά ευρήματα στο 50% των εξετάσεων υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος και στο 5% των ακτινογραφιών θώρακος [59,60-62]. Υπολογίζεται σήμερα ότι περί το 30% των ασθενών με PA φέρει

υποκλινική διάμεση πνευμονοπάθεια, με απεικονιστικά ευρήματα στην υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) [62-64].

Η προσβολή του διάμεσου πνευμονικού δικτύου αποδίδεται σε φλεγμονή και ίνωση αυτού, έχει επιπολασμό ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ 1% έως 80 % ανάλογα με τον πληθυσμό και την διαγνωστική μέθοδο [21,38], και αποτελεί άμεση αιτία θανάτου στο 6% των ασθενών που πάσχουν από PA. Η νόσος του διάμεσου πνευμονικού δικτύου είναι συνήθως ύπουλη, αργά εξελισσόμενη, χωρίς σαφή αιτιολογία/έναρξη και χωρίς ικανοποιητική απάντηση στη θεραπευτική αγωγή [5,65].

Παρά το γεγονός ότι η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι πιο συχνή στις γυναίκες, η διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA-ILD) εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες, με αναλογία ανδρών-γυναικών έως και 2: 1 σε ορισμένες μελέτες [66,67].

Η έναρξη της διάμεσης πνευμονοπάθειας συνήθως παρατηρείται μεταξύ πέμπτης και έκτης δεκαετίας ζωής [68]. Η ηλικία έχει επανειλημμένα αποδειχθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς με PA, ενώ έτερος σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι το κάπνισμα, με λόγο σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio) να φθάνει το 3,8 σε ασθενείς που καπνίζουν > 25 πακέτα/έτος [69].

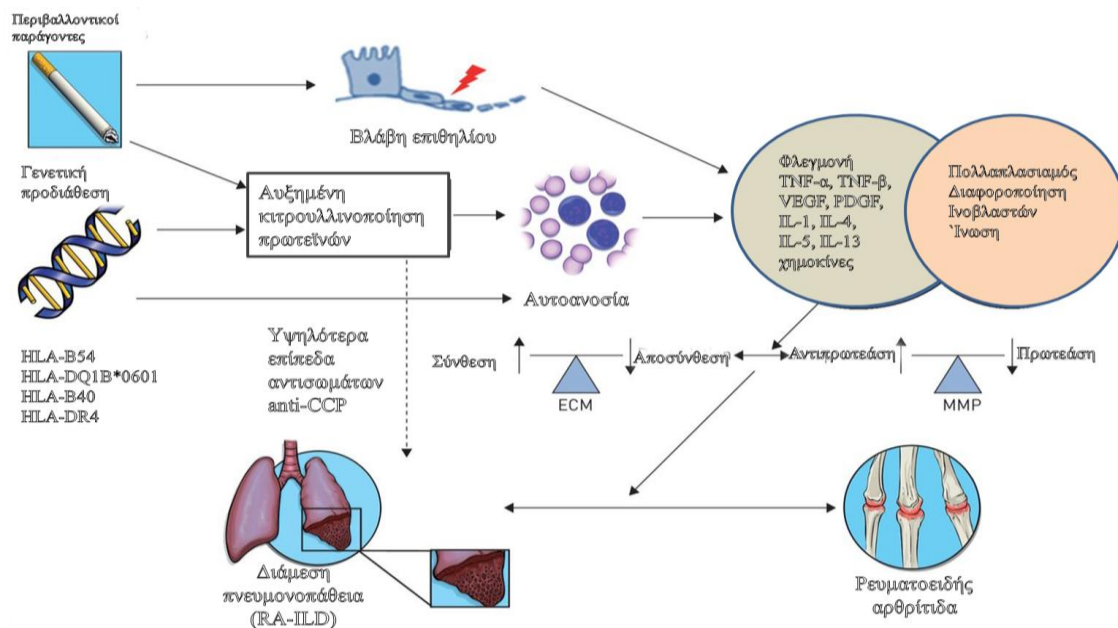
Πολλαπλές έρευνες συντείνουν στο ότι το κάπνισμα από μόνο του αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας στους ασθενείς με PA, προκαλώντας επαναλαμβανόμενη βλάβη στο επιθήλιο των πνευμονικών κυψελίδων, ενώ φαίνεται να επάγει τη σύνθεση anti-CCP αντισωμάτων [70-73].

Ο μηχανισμός της πνευμονικής ίνωσης σε ασθενείς με PA δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Γενετική προδιάθεση (HLA-B54, HLA-DQ1B*0601, HLA-B40, HLA-DR4) και περιβαλλοντικοί παράγοντες (όπως το κάπνισμα), φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς με PA. Οι ως άνω παράγοντες συνδέονται με αυξημένη κιτρογλινοποίηση των πρωτεϊνών στον πνευμονικό ιστό, καθώς και

αυξημένη αυτοανοσία. Υψηλότερα επίπεδα anti-CCP αντισωμάτων έχουν βρεθεί σε ασθενείς με RA και διάμεση πνευμονοπάθεια, ο ρόλος των οποίων ωστόσο δεν είναι σαφής. Παράλληλα, σύμφωνα με μελέτες, ασθενείς με μακροχρόνια RA, οι οποίοι φέρουν κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα, όπως τα αντι-κυκλικά κιτρουλινικά πεπτίδια (anti-CCP) και ο ρευματοειδής παράγοντας (RF), έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν διάμεση πνευμονοπάθεια [38,74-78].

Τα αυτοαντισώματα μπορούν να βρίσκονται στον ορό αρκετά χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση της πνευμονικής νόσου [62, 63, 79-82].

Η φλεγμονώδης απάντηση, η οποία φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την παρουσία των παραπάνω αυτοαντισωμάτων, ενεργοποιεί με τη σειρά τις κυτταροκίνες, χημειοκίνες και τους παράγοντες ανάπτυξης (growth factors) όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF (Tumor necrosis factor), ο παράγοντας ανάπτυξης του ενδοθηλίου των αγγείων VEGF (Vascular endothelial growth factor), ο παράγοντας ανάπτυξης εκ των αιμοπεταλίων PDGF (platelet derived growth factor), καθώς και τις ιντερλευκίνες (IL). Οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, την αυξημένη σύνθεση και εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ECM (Extracellular matrix) και την αυξημένη δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας MMP (Matrix metalloproteinases) στο επίπεδο του διάμεσου πνευμονικού δικτύου, προκαλώντας διάμεση πνευμονοπάθεια (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση των θεωριών σχετικά με την παθογένεση της διάμεσης πνευμονοπάθειας σχετιζόμενη με τη PA (RA-ILD), (τροποποιημένη από: M. Shaw et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. European Respiratory Review 24: 1-16; 2015)

Πρόσφατη μελέτη ανέλυσε το πρωτεϊνικό περιεχόμενο σε ιστολογικά δείγματα τα οποία ελήφθησαν τόσο από βιοψία πνευμονικού ιστού όσο και συνόβιου ασθενών με PA όπου και βρέθηκαν ακριβώς ανάλογα anti- αντισώματα σε αμφοτέρους τους ιστούς [79].

Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με PA και διάμεση πνευμονοπάθεια έχει βρεθεί ένα είδος αντιδραστικού λεμφικού ιστού, γνωστός ως επαγωγίμος λεμφικός ιστός σχετιζόμενος με τους βρόγχους (inducible bronchus-associated lymphoid tissue-BALT), ο οποίος σχετίζεται άμεσα με την τοπική παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και anti-CCP αντισωμάτων [83].

Υπάρχουν και αναφορές στη βιβλιογραφία σύμφωνα με τις οποίες η ρευματοειδής αρθρίτιδα θα μπορούσε να ξεκινά από τους πνεύμονες, μία θεωρία η οποία υποστηρίζεται από μία υποομάδα ασθενών, θετικών για τα αντισώματα anti-CCP, με πνευμονική νόσο, χωρίς αρθρικές εκδηλώσεις [84].

Ενώ τα ποσοστά των εξω-αρθρικών εκδηλώσεων της PA έχουν μειωθεί με τη βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής, η επίπτωση της διάμεσης πνευμονοπάθειας (RA-ILD) παραμένει

ουσιαστικά αμετάβλητη/ελάχιστα αυξημένη [85, 86]. Η συχνότητα εμφάνισης της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς με PA θα μπορούσε να αυξηθεί περαιτέρω στο μέλλον, από τη στιγμή που οι νεότερες θεραπείες επιτρέπουν καλύτερο έλεγχο της νόσου και, κατά συνέπεια, την αύξηση του προσδόκιμου ζωής [68].

Δεν είναι ακόμα σαφές εάν η αύξηση της συχνότητας της διάμεσης πνευμονοπάθειας οφείλεται στην πρωιμότερη διάγνωσή της με σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους (όπως η HRCT θώρακος), ή στην επαγωγή διάμεσης πνευμονοπάθειας από τη χορήγηση περισσότερο επιθετικής αντι-ρευματικής θεραπείας [38]

Κλινικοεργαστηριακή διάγνωση διάμεσης πνευμονοπάθειας στη PA

Η κλινική εικόνα των ασθενών με PA και διάμεση πνευμονοπάθεια είναι ανάλογη των ιδιοπαθών διάμεσων πνευμονοπαθειών, αν και έχουν καταγραφεί διαφορές στην ιστοπαθολογία της νόσου [87,88].

Όλες οι συστάσεις εστιάζουν στο ότι η διάγνωση της διάμεσης πνευμονοπάθειας σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να πραγματοποιείται μέσω της συνεργασίας των πνευμονολόγων, των ρευματολόγων, των ακτινολόγων και σε πολλές περιπτώσεις και των παθολογοανατόμων [89,90].

Η οξεία-υποξεία αναπνευστική δυσχέρεια σε ασθενή με PA συχνότερα οφείλεται σε υποκείμενη λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού (ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς), σε οξεία διάμεση πνευμονίτιδα (AIP) ή σε επιδείνωση διάμεσης πνευμονοπάθειας (είτε αυτή είναι ήδη γνωστή, είτε σε υποκλινικές περιπτώσεις όπου διαφεύγει της διάγνωσης). Η τελική διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα, τα αέρια αίματος, τις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs), την ανάλυση πτυέλων και εφόσον είναι δυνατόν του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL), σπανιότερα στη βιοψία πνεύμονα και φυσικά στην HRCT θώρακος. Η βρογχοσκόπηση και το BAL είναι πρωτίστως χρήσιμα για τον

αποκλεισμό υποκείμενης λοίμωξης και έτερης αρχής διάχυτης πνευμονοπάθειας (όπως η σαρκοείδωση, η πνευμονοτοξικότητα θεραπείας). Η διαβρογχική βιοψία μπορεί να είναι διαγνωστική στην περίπτωση της συνήθους διάμεσης πνευμονίτιδας (UIP), όπως και της οργανοποιού πνευμονίτιδας (OP) και στο να επιβεβαιώσει την περίπτωση λοίμωξης (όπως οι μυκητιασικές λοιμώξεις) [4].

Ένα μεγάλο εύρος προτύπων διάμεσης πνευμονοπάθειας μπορεί να ανευρεθεί σε ασθενείς με PA και συμπτωματολογία χρόνιας αναπνευστικής δυσχέρειας. Οι διάφορες διαγνωστικές μέθοδοι που συνήθων χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση διάμεσης πνευμονοπάθειας διαφέρουν σε ευαισθησία, πολλές εκ των οποίων συχνά αποκαλύπτουν παθολογικά στοιχεία τα οποία μπορεί να μην είναι κλινικά εμφανή. Έτσι, σε μελέτη με ασθενείς σε πρώιμο στάδιο PA, το 33% παρουσίασε παθολογική διαχυτική ικανότητα στις λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα, με DLCO <80% της προβλεπόμενης τιμής, εκ των οποίων μονάχα το 14% έφερε ανάλογα κλινικά συμπτώματα [91].

Ο συνδυασμός των κλινικών συμπτωμάτων (όπως η δύσπνοια), των μουσικών ρόγχων στην ακρόαση των πνευμόνων, των χαρακτηριστικών ευρημάτων στην HRCT θώρακος, κι ενός περιοριστικού προτύπου στις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων θέτουν την τελική διάγνωση της διάμεσης πνευμονοπάθειας [92].

Έχει ήδη αποδειχθεί ότι η διάμεση πνευμονοπάθεια μπορεί να προηγηθεί της προσβολής των αρθρώσεων και της εμφάνισης των βιοδεικτών στον ορό των ασθενών με PA. Για το λόγο αυτό συστήνεται συνεχής παρακολούθηση όλων των ασθενών με μέτρηση των επιπέδων των anti-CCP αντισωμάτων στον ορό, τα οποία φαίνεται να εμφανίζονται πρώιμα στην πορεία της διάμεσης πνευμονοπάθειας [85,93]

Πρότυπα διάμεσης πνευμονοπάθειας στη PA

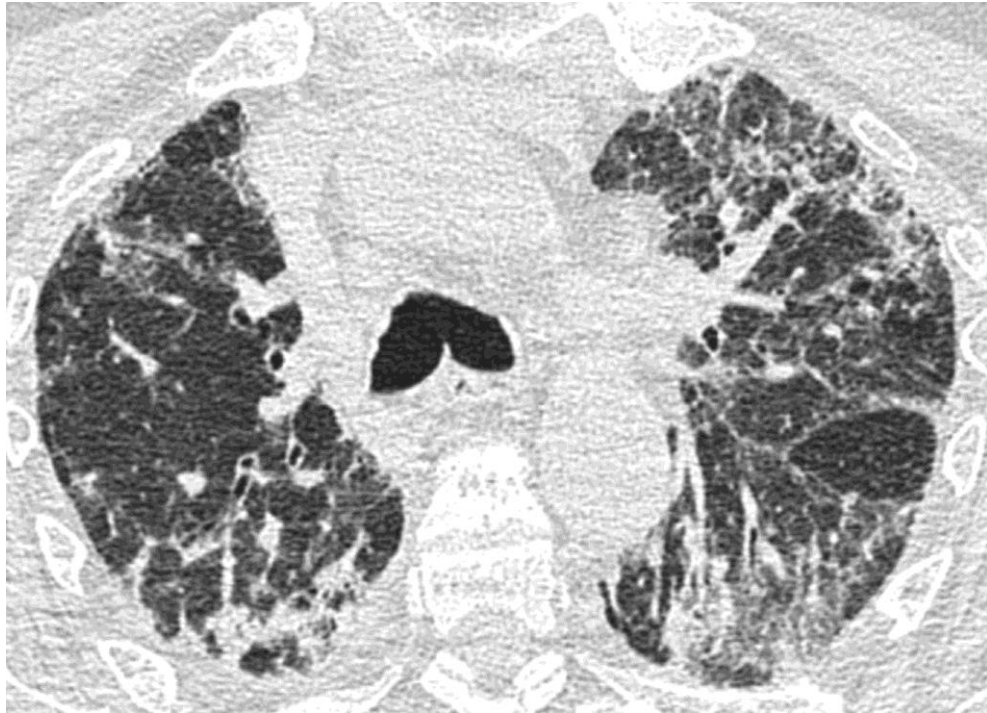
Τα παθολογοανατομικά και ακτινολογικά πρότυπα διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς με PA, όπως αυτά έχουν προκύψει από χειρουργική βιοψία πνευμόνων είναι η συνήθης διάμεση πνευμονίτιδα (Usual interstitial pneumonia-UIP), η μή ειδική διάμεση πνευμονίτιδα (Non specific interstitial pneumonia - NSIP), η οργανοποιός πνευμονίτιδα (organizing pneumonia, OP), η οξεία διάμεση πνευμονία (Acute interstitial pneumonia-AIP/Diffuse alveolar damage-DAD), η αποφολιδωτική διάμεση πνευμονίτιδα (desquamative interstitial pneumonia -DIP) και η λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονίτιδα (Lymphocytic interstitial pneumonia-LIP). Σε αντίθεση με άλλες κολλαγονοπάθειες, το συχνότερο παθολογοανατομικό/ακτινολογικό πρότυπο διάμεσης πνευμονοπάθειας στη PA είναι η συνήθης διάμεση πνευμονίτιδα - UIP (44-56%), ακολουθεί η μή συνήθης διάμεση πνευμονίτιδα-NSIP (33-44%), ενώ ακολουθούν σε συχνότητα τα μεικτά πρότυπα, με στοιχεία τόσο της UIP όσο και της NSIP (0-12%), καθιστώντας ιδιαίτερα δύσκολη την τελική διάγνωση. Σπάνια συναντούνται τα πρότυπα της οξείας διάμεσης πνευμονίτιδας και της οργανοποιού πνευμονίτιδας και ακόμα σπανιότερα η αποφολιδωτική και η λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονίτιδα [94,95].

Τα απεικονιστικά και παθολογοανατομικά ευρήματα της UIP αφορούν υπουπεζωκοτικές περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος, προσβάλλουν συχνότερα τις πνευμονικές βάσεις, με εικόνα δικτυωτού προτύπου πυκνότητας γαλακτογρόου υάλου οι οποίες αντιστοιχούν σε ίνωση του διάμεσου δικτύου (ινοβλαστικές εστίες), καθώς και περιοχές "δίκην μελικηρήθρας", με ή χωρίς συνοδές βρογχεκτασίες εξ έλξεως (Εικόνα 5) [94,95,96].



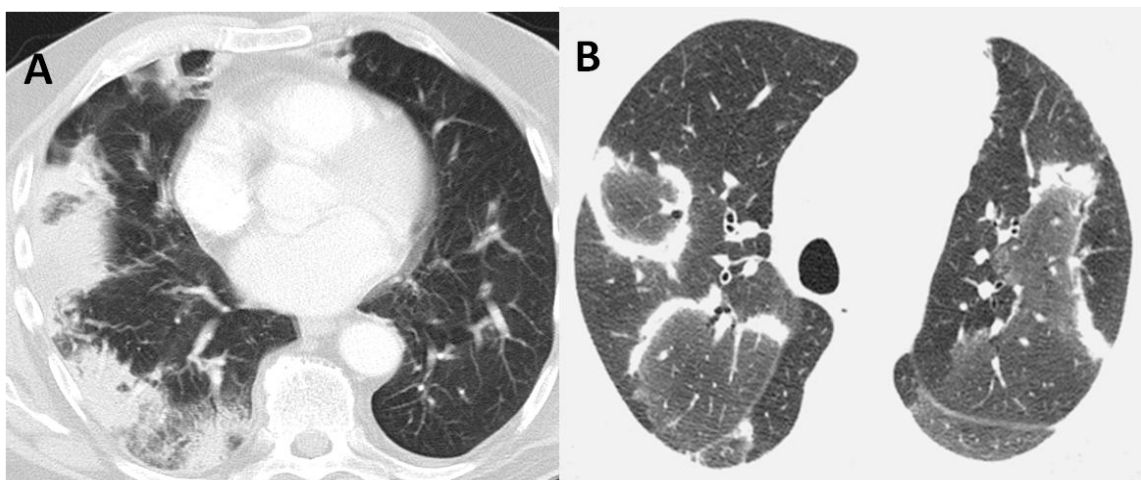
Εικόνα 5. Πρότυπο UIP, με εικόνα δικτυωτού προτύπου πυκνότητας γαλακτογχρόου υάλου και περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" (μαύρα βέλη).

Η NSIP χαρακτηρίζεται από την παρουσία περιοχών πυκνότητας γαλακτογχρόου υάλου, αμφοτερόπλευρα και συχνότερα στα κάτω πνευμονικά πεδία, οι οποίες αντιστοιχούν σε φλεγμονή (διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα) και εν τέλει σε ίωση (εναπόθεση ινοβλαστών) του διάμεσου πνευμονικού δικτύου. Τα ως άνω ευρήματα μπορούν να συνοδεύονται από βρογχεκτασίες και βρογχιολεκτασίες εξ έλξεως, ενώ δεν αναγνωρίζονται περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" [87-89, 97] (Εικόνα 6).



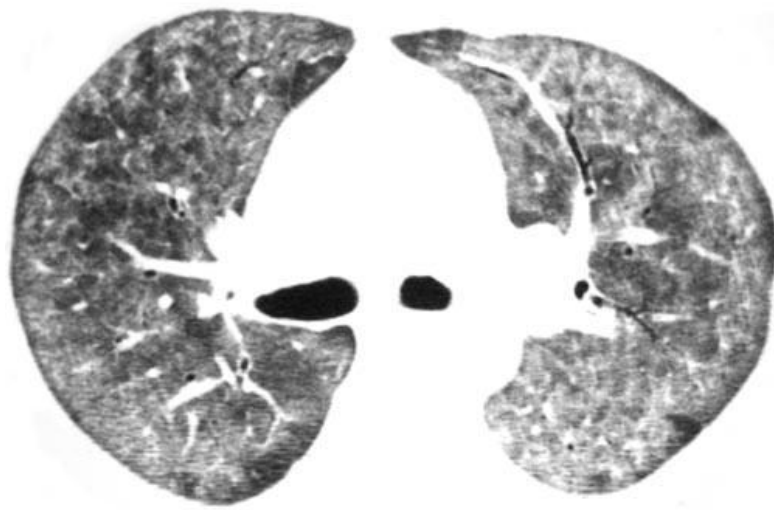
Εικόνα 6. Πρότυπο NSIP με περιοχές πυκνότητας γαλακτογχρόου υάλου, αμφοτερόπλευρα, και κατά τόπους βρογχεκτασίες εξ έλξεως.

Η OP με τη σειρά της χαρακτηρίζεται από διάσπαρτες πυκνωτικές περιοχές σε περιφερική θέση, οι οποίες αντιστοιχούν σε κατάληψη κυψελιδικών σάκων και μερικές φορές κυψελίδων και βρογχιολίων από φλεγμονώδες περιεχόμενο. Βαθμός φλεγμονής χαρακτηρίζει παράλληλα και το διάμεσο πνευμονικό δίκτυο. Για το λόγο αυτό, συχνό εύρημα αποτελεί το σημείο της λεγόμενης "ανάστροφης άλω" (reversed halo sign), όπου το προσβεβλημένο πνευμονικό παρέγχυμα φέρει εικόνα γαλακτογχρόου υάλου με περιφερική πυκνωτική άλω (Εικόνα 7, A,B) [87-89].



Εικόνα 7. Πρότυπο OP, (A) με πυκνωτικές περιοχές σε περιφερική θέση και (B) με περιοχές γαλακτογχρόου υάλου, να περιβάλλονται από πυκνωτική άλω (σημείο ανάστροφης άλω - reversed halo sign).

Η AIP/DAD φέρει οξεία και συνήθως γρήγορα εξελισσόμενη πορεία, με διάσπαρτες πυκνωτικές περιοχές, καθώς και περιοχές γαλακτογχρόου υάλου να συρρέουν μεταξύ τους, κυρίως σε αμφοτέρα τα κάτω και εν μέρει μέσα πνευμονικά πεδία. Οι περιοχές αυτές αντιστοιχούν σε διάχυτη προσβολή των κυψελίδων, με οίδημα αυτών και βλάβη των υάλινων μεμβρανών (Εικόνα 8). Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως ταχύτατη κλινική επιδείνωση [98-100].



Εικόνα 8. Πρότυπο AIP/DAD, με συνύπαρξη περιοχών γαλακτογχρόου υάλου και πυκνωτικών στοιχείων, να συρρέουν μεταξύ τους.

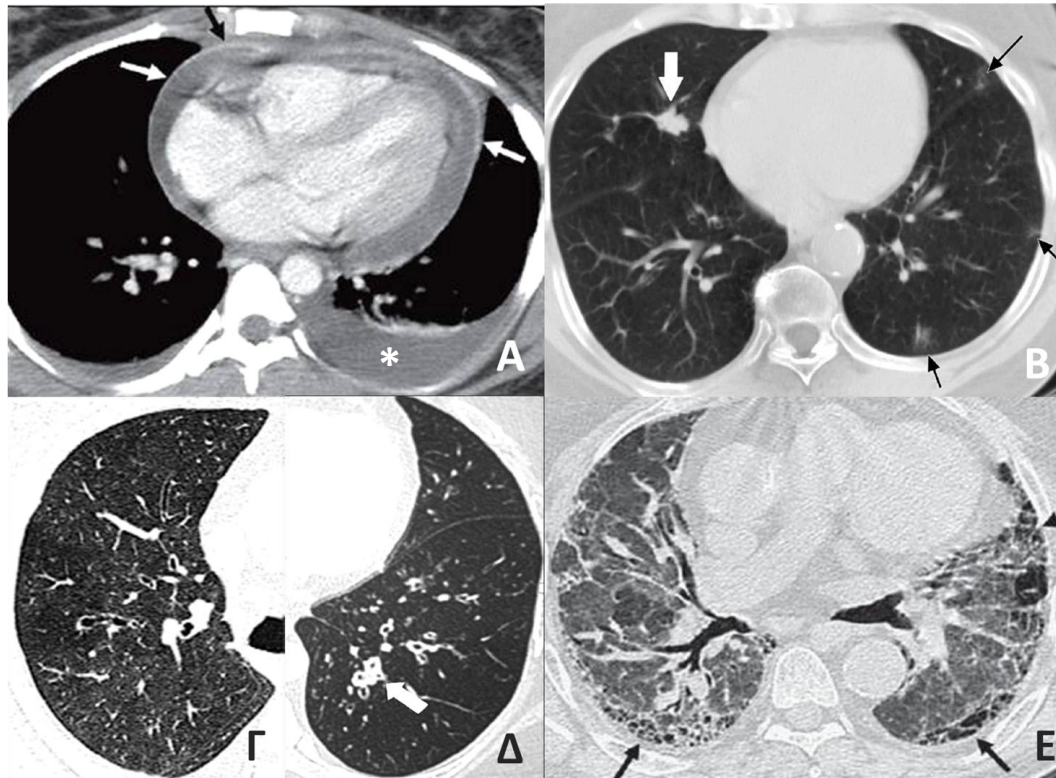
Είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο προσδιορισμός του προτύπου διάμεσης πνευμονοπάθειας, λόγω της διαφορετικής πρόγνωσης αλλά και θεραπείας [101]. Έτσι, το πρότυπο της UIP σε ασθενείς με PA και διάμεση πνευμονοπάθεια σχετίζεται με περισσότερο δυσχερή πρόγνωση και μειωμένα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με την NSIP και τα λοιπά πρότυπα [102-104].

Ο ρόλος της υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) στη διάγνωση και παρακολούθηση της διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς με PA

Σε ασθενείς με PA και κλινική υποψία πνευμονικής νόσου, η πρώτη απεικονιστική διερεύνηση του θώρακα πραγματοποιείται με ακτινογραφία θώρακος, η οποία ωστόσο φέρει χαμηλή διαγνωστική ευαισθησία και ακρίβεια για την ανάδειξη προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος [5,105]. Αντίθετα, η HRCT θώρακος φέρει υψηλή διαγνωστική ευαισθησία για την ανάδειξη γενικευμένων πνευμονικών νόσων, όπως εμφύσημα, βρογχεκτασίες και θεωρείται η απεικονιστική μέθοδος επιλογής για την ανίχνευση, σταδιοποίηση, πρόγνωση και παρακολούθηση της διάχυτης διάμεσης πνευμονοπάθειας [106].

Το πρωτόκολλο απεικόνισης του θώρακα με HRCT αποτελείται κατά κανόνα από δύο σαρώσεις, την εισπνευστική και την εκπνευστική. Η εισπνευστική σάρωση χαρακτηρίζεται από πολύ λεπτές τομές πάχους περί το 1mm, με διάστημα μεταξύ τομών 10mm, οι οποίες λαμβάνονται σε βαθιά εισπνοή του εξεταζόμενου, ενώ γίνεται χρήση αλγόριθμου υψηλής χωρικής ανάλυσης για την ανασύνθεση εικόνων. Το οπτικό πεδίο είναι μειωμένο συγκριτικά με την συνήθη υπολογιστική τομογραφία θώρακος, με σκοπό τη μείωση του μεγέθους των πίξελ της κάθε εικόνας και την καλύτερη ανάλυση του πνευμονικού παρεγχύματος και ιδιαίτερα του διάμεσου πνευμονικού δικτύου [106].

Τα συχνότερα απεικονιστικά ευρήματα σε ασθενείς με PA, κατά τις εισπνευστικές λήψεις της HRCT θώρακος, είναι η υπεζωκοτική συλλογή υγρού, η οποία μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από περικαρδιακή συλλογή, οι πνευμονικοί όζοι και ιδιαίτερα οι ρευματοειδείς όζοι, οι βρογχεκτασίες, η πάχυνση των τοιχωμάτων των βρόγχων και η διάχυτη διάμεση πνευμονοπάθεια, με συχνότερο απεικονιστικό/παθολογοανατομικό πρότυπο αυτό της συνήθους διάμεσης πνευμονίτιδας (UIP, Εικόνα 9) [4,5,35,48].



Εικόνα 9: Συχνότερα απεικονιστικά ευρήματα στο θώρακα ασθενών με ΡΑ. Α) Υπεζωκοτική συλλογή άμφω, κυρίως αριστερά (αστερίσκος) και συλλογή υγρού μεταξύ των πετάλων του περικαρδίου (βέλη), Β) Αρχόμενοι ρευματοειδείς όζοι (μαύρα βέλη) και οργανωμένος μεγαλύτερος ρευματοειδής όζος (λευκό βέλος), Γ) Βρογχεκτασίες με διεύρυνση αυλού χωρίς πάχυνση τοιχώματος στο δεξιό κάτω λοβό, Δ) Πάχυνση τοιχώματος βρόγχων (βέλος) και Ε) ευρήματα διάμεσης πνευμονοπάθειας, συχνότερα με πρότυπο της UIP (περιοχές γαλακτογρόου υάλου, βρογχεκτασίες εξ έλξεως, περιοχές "δίκτην μελικηρήθρας", μαύρα βέλη).

Έως και 80% των ασθενών με κλινική υποψία πνευμονικής νόσου, παρουσιάζουν στην HRCT θώρακος απεικονιστικά ευρήματα διάμεσης πνευμονοπάθειας σχετιζόμενα με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, εκ των οποίων το 33% των ασθενών σε πρώιμο στάδιο της νόσου [3].

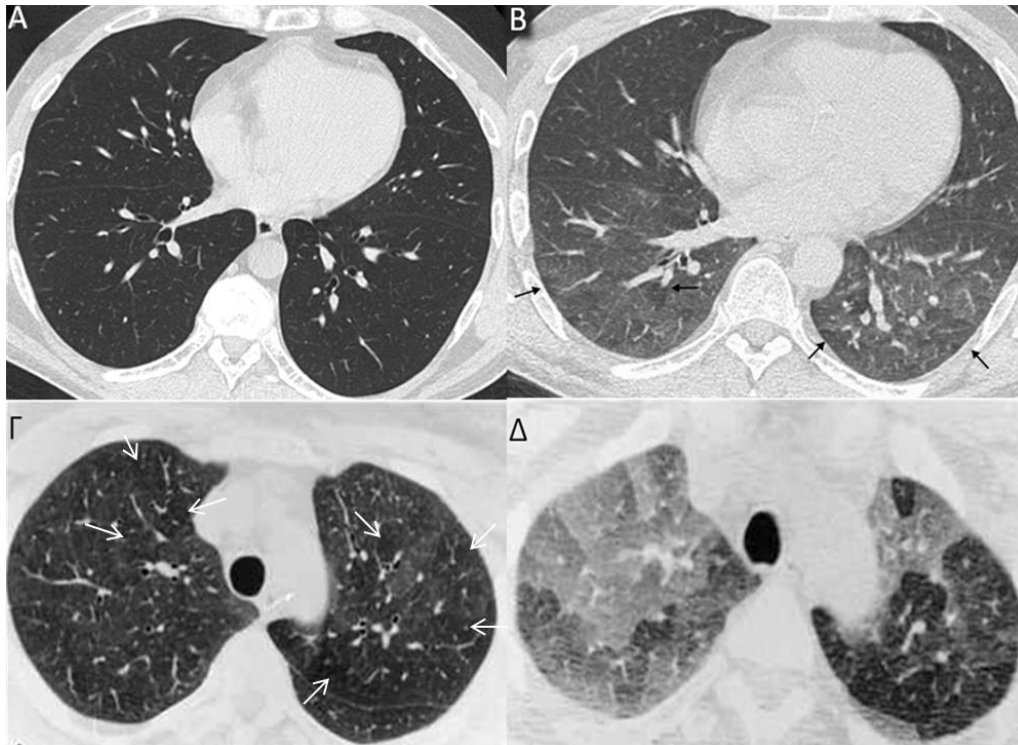
Ο υπολογισμός της έκτασης της διάμεσης πνευμονοπάθειας, ο οποίος πραγματοποιείται μέσω της HRCT θώρακος, είναι μείζονος σημασίας για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και την παρακολούθησή της στο χρόνο [107]. Έχουν δημοσιευθεί διάφορα συστήματα βαθμονόμησης της έκτασης της διάμεσης πνευμονοπάθειας στην HRCT θώρακος, τα περισσότερα βασιζόμενα στην οπτική βαθμονόμηση (Visual scoring). Οι εικόνες της υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος αναλύονται συνήθως σε πέντε διαφορετικά πνευμονικά επίπεδα για κάθε πνεύμονα. Έτσι, ως πρώτη προσέγγιση, η έκταση της διάμεσης

πνευμονοπάθειας μπορεί να χαρακτηριστεί ως μεγαλύτερη ή μικρότερη του 20% του συνολικού πνευμονικού παρεγχύματος, είτε και απροσδιόριστης έκτασης σε ορισμένες περιπτώσεις [108-112].

Στην εκπνευστική σάρωση, η οποία λαμβάνεται κατά την τελοεκπνευστική φάση, η πυκνότητα του πνευμονικού παρεγχύματος αυξάνεται σε σχέση με την εισπνοή από τη στιγμή που πραγματοποιείται κένωση των πνευμονικών κυψελίδων από αέρα καθώς και σύμπτυξη των τοιχωμάτων τους. Συνεπώς, εστιακές, πολυεστιακές ή διάχυτες περιοχές με εμμένουσα χαμηλή πυκνότητα πνευμονικού παρεγχύματος στις εκπνευστικές λήψεις, αντιστοιχούν σε περιοχές παγίδευσης αέρα, επιβεβαιώνοντας την παρουσία αποφρακτικής πνευμονοπάθειας σε ασθενείς με παθολογία των μικρών αεραγωγών [107,113-115].

Οι μικροί αεραγωγοί περιλαμβάνουν τους βρογχικούς κλάδους περιφερικά των εγγύς βρογχιολίων (βρόγχοι μεταξύ 4ης και 14η γενιάς), οι οποίοι φέρουν εσωτερική διάμετρο αυλού $\leq 2\text{mm}$. [113-115].

Στις εισπνευστικές λήψεις μπορεί να ανευρίσκονται περιοχές ανομοιογένειας της πυκνότητας του πνευμονικού παρεγχύματος, "δίκην μωσαϊκού", οι οποίες όταν παραμένουν ή αυξάνονται σε έκταση κατά τις εκπνευστικές λήψεις, αντιστοιχούν σε περιοχές παγίδευσης αέρα. Έτερα ευρήματα τα οποία υποδηλώνουν παθολογία των μικρών αεραγωγών στην εισπνευστική σάρωση και σχετίζονται με παγίδευση αέρα στην εκπνοή, είναι η πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων και των βρογχιολίων, καθώς και τα κεντρολοβιδιακά οζίδια [55,116,117]. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι εικόνες σε εισπνοή είναι αρνητικές και η παθολογία των μικρών αεραγωγών διαφαίνεται αποκλειστικά στις εκπνευστικές λήψεις, με παρουσία διάσπαρτων είτε και διάχυτων περιοχών παγίδευσης αέρα [118,119] (Εικόνα 10)



Εικόνα 10: HRCT θώρακος σε ασθενείς με PA. Α) Εισπνευστική λήψη, χωρίς παθολογικά ευρήματα, Β) Εκπνευστική λήψη του ίδιου ασθενούς όπου αναδεικνύονται διάσπαρτες υπόπυκνες περιοχές παγίδευσης αέρα (μαύρα βέλη), δηλωτικές παθολογίας των μικρών αεραγωγών. Γ) Εισπνευστική λήψη διαφορετικού ασθενούς με διάσπαρτες εστιακές υπόπυκνες περιοχές (βέλη) "δίκην μωσαϊκού" Δ) Εκπνευστική λήψη του ίδιου ασθενούς όπου οι ίδιες περιοχές της εικόνας Γ αντιστοιχούν σε περιοχές παγίδευσης αέρα.

Για τον λόγο αυτό, οι εκπνευστικές λήψεις της HRCT, έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα πολύτιμες για την εκτίμηση ασθενών με αποφρακτική πνευμονική νόσο, όπως το εμφύσημα, το άσθμα, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα και οι βρογχεκτασίες, φέροντας σύμφωνα με διάφορες μελέτες, υψηλότερη διαγνωστική ευαισθησία σε σύγκριση με τη σπιρομέτρηση και τις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs) [55,117].

Για την εκτίμηση της παγίδευσης αέρα πραγματοποιείται μέτρηση της πυκνότητας του πνευμονικού παρεγχύματος με την εφαρμογή περιοχής ενδιαφέροντος (Region of interest, ROI). Φυσιολογικά, το πνευμονικό παρέγχυμα στην εκπνοή αυξάνεται σε πυκνότητα από 80 έως 300 HU συγκριτικά με την εισπνοή. Όταν η αύξηση της πυκνότητας στην εκπνευστική λήψη είναι μικρότερη των 70 HU, η περιοχή αυτή θεωρείται περιοχή

παγίδευσης αέρα. Η έκταση της παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές σαρώσεις, εκτιμάται σε τρία διαφορετικά πνευμονικά πεδία για κάθε πνεύμονα, έξι πεδία συνολικά και για τους δύο πνεύμονες και χρησιμοποιείται κατά κανόνα ένα σύστημα οπτικής βαθμονόμησης (Visual scoring).

Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs) και PA

Η πλειοψηφία των ασθενών με PA και διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD) παρουσιάζει ένα περιοριστικό πρότυπο στις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων, με ή χωρίς μείωση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (D_{LCO}), του λόγου FEV_1/FVC , του $MMEF_{75-25}$ και υποξαιμία. Τα παραπάνω ευρήματα συχνά συνοδεύονται από παθολογική αύξηση του λόγου μεταξύ του υπολοιπούμενου όγκου και της ολικής χωρητικότητας των πνευμόνων RV/TLC [3,4,46,120].

Παθολογικά χαμηλές τιμές της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (D_{LCO}), συνδέονται με σημαντική έκταση διάχυτης διάμεσης πνευμονοπάθειας. Επιπλέον, ασθενείς με PA και διάμεση πνευμονοπάθεια, με παθολογικά χαμηλές τιμές της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας FVC και της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (D_{LCO}) παρουσιάζουν περισσότερο δυσμενή πρόγνωση [38,120,121].

Η παθολογία των αεραγωγών φαίνεται να συνδέεται με πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, η οποία με τη σειρά της φαίνεται να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον $MMEF_{75-25}$, των λειτουργικών δοκιμασιών πνεύμονα [122]. Ιδιαίτερα η παθολογία των μικρών αεραγωγών στις λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα υποδηλώνεται με παθολογική αύξηση των τιμών του RV και του λόγου RV/TLC [123].

Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με PA χωρίς συμπτώματα σχετιζόμενα με το αναπνευστικό σύστημα, παρουσιάζουν συχνότερα παθολογικές τιμές στις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs) από ότι θα ήταν αναμενόμενο [124]. Για το λόγο αυτό προτείνεται η κλινική εκτίμηση των ασθενών αυτών σε συστηματική βάση, σε συνδυασμό με λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs), για την πρόωμη διάγνωση ενδεχόμενης πνευμονικής νόσου [125].

Ο δείκτης CPI (Composite physiologic index)

Ο δείκτης CPI ποσοτικοποιεί τη λειτουργική απώλεια των πνευμόνων η οποία αποδίδεται αποκλειστικά στην πνευμονική ίνωση, αποκλείοντας τη λειτουργική απώλεια η οποία αποδίδεται στο εμφύσημα. Για το λόγο αυτό, υπερτερεί σημαντικά σε σχέση με έτερες μετρήσεις [108,126].

Υπολογίζεται σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο: $CPI = \text{έκταση πνευμονικής ίνωσης στην HRCT θώρακος} = 91.0 - (0.65 \times \% DL_{CO} - (0.53 \times \% FVC) + (0.34 \times \% FEV_1)$ [108].

Ο δείκτης CPI παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση τόσο με την έκταση των ευρημάτων της πνευμονικής ίνωσης στην HRCT θώρακος, όσο και τη θνησιμότητα, σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη λειτουργική μεταβλητή των πνευμόνων [108].

Συμβατική θεραπεία της PA

Τα τροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα της νόσου (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs), αποτελούν τη βασική θεραπεία της PA από τη δεκαετία του '70, μειώνουν τη φλεγμονή και επιβραδύνουν την επιδείνωση των ακτινογραφικών ευρημάτων, σε βαθμό που διαφέρει από περίπτωση σε περίπτωση.

Η βασική εκπρόσωπος της ομάδας αυτής φαρμάκων είναι η Μεθοτρεξάτη (MTX), η οποία χορηγείται εβδομαδιαία, είτε από του στόματος είτε υποδορίως, βελτιώνοντας την

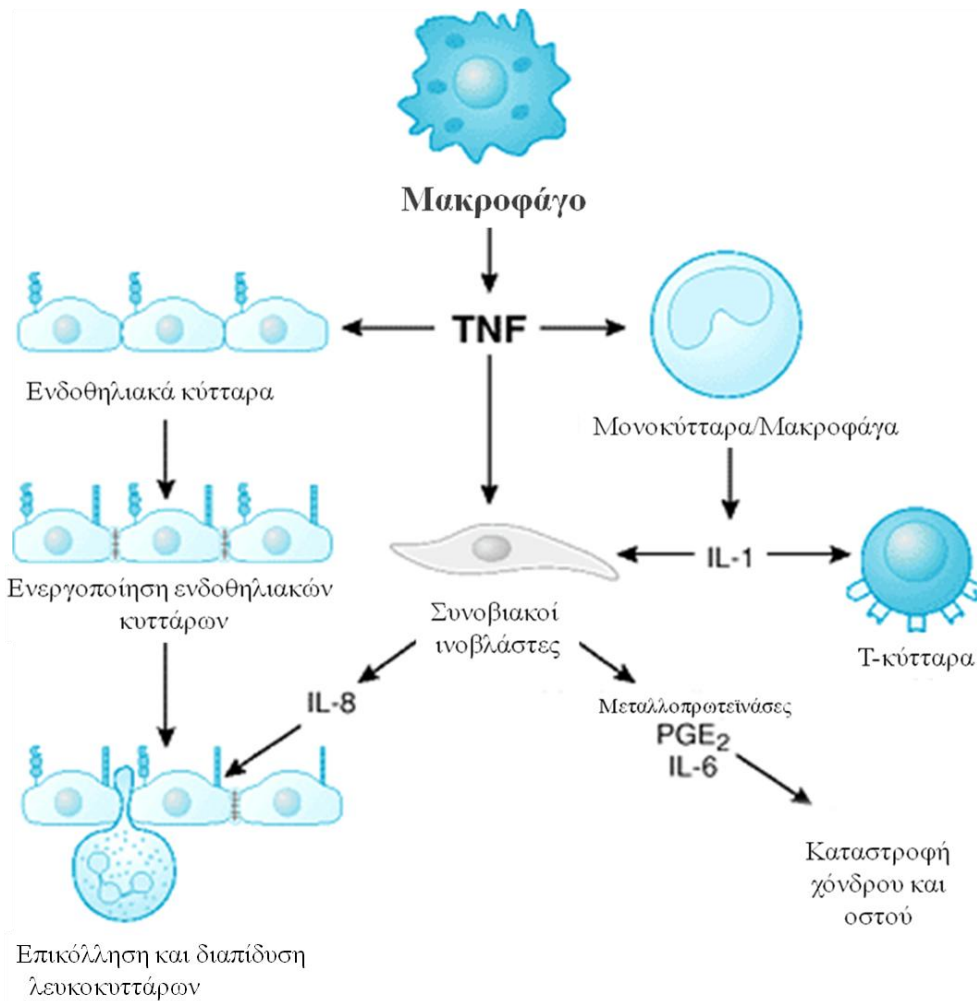
κλινική εικόνα τουλάχιστον του 50% των ασθενών που τη λαμβάνουν. Η μονοθεραπεία με MTX είναι αρκετή στο 1/3 των ασθενών, ωστόσο είναι περισσότερο αποτελεσματική σε συνδυασμό με άλλα ανάλογα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου και του βιολογικού παράγοντα. Ανάλογη δράση φέρει και η Λεφλουνομίδη, η οποία ανήκει επίσης στην κατηγορία των DMARDs και μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία, ή σε συνδυασμό με άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Η υδροξυχλωροκινίνη (HCQ), αποτελεί ένα ήπιο αντιρευματικό φάρμακο, ανήκει επίσης στην κατηγορία των DMARDs, βελτιώνει τη συμπτωματολογία και τη λειτουργία των αρθρώσεων και δεν συνδυάζεται με άξια λόγω επιβράδυνση της εξέλιξης των ακτινολογικών ευρημάτων. Για το λόγο αυτό, η HCQ χρησιμοποιείται σε πολύ ήπιες περιπτώσεις PA, και συνδυάζεται με άλλα DMARDs φάρμακα [127,128].

Η Σουλφασαλαζίνη, ένα άλλο DMARD φάρμακο, με αποδεδειγμένα ωφέλιμη δράση στους ασθενείς με PA, βελτιώνοντας το άλγος και τη λειτουργία των αρθρώσεων και επιβραδύνοντας την εξέλιξη των ακτινογραφικών ευρημάτων. Φέρει ωστόσο μετρίως ισχυρή δράση και γι' αυτό το λόγο συνδυάζεται με έτερα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Έτερες φαρμακευτικές ουσίες όπως η Αζαθειοπρίνη, η Μινοκυκλίνη, η Δοξυκυκλίνη και η Κυκλοσπορίνη, παρουσιάζουν όλες ωφέλιμη δράση, μειώνοντας την ενεργότητα της PA, ενώ χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα DMARDs, είτε αντικαθιστούν έτερες θεραπείες οι οποίες έχουν προκαλέσει ανεπιθύμητες εκδηλώσεις. Τα ενέσιμα άλατα χρυσού, αποτελούν παλαιά θεραπεία της PA, η οποία αν και επιβραδύνει την εξέλιξη των ακτινολογικών ευρημάτων, λόγω της τοξικότητάς της έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί [127,128]

Οι βιολογικοί παράγοντες στη θεραπεία της ΡΑ

Η φλεγμονώδης διεργασία στη ΡΑ, τουλάχιστον σε σημαντικό βαθμό, αποδίδεται στην παραγωγή κυτταροκινών από τα υμενικά μακροφάγα κύτταρα και τους ινοβλάστες. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF-α και η ιντερλευκίνη-1(IL-1), αποτελούν τις κύριες κυτταροκίνες προερχόμενες από τα μακροφάγα, τις οποίες συναντούμε σε μεγάλες συγκεντρώσεις στις προσβεβλημένες αρθρώσεις και το αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ. Αν και το αρχικό ερέθισμα για τη φλεγμονή των αρθρώσεων βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη, πιστεύεται ότι τα υμενικά μακροφάγα κύτταρα εκκρίνουν τον παράγοντα TNF-α, ο οποίος ενεργοποιεί ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα καθώς και ινοβλάστες του συνοβίου. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, ρυθμίζουν την έκφραση μορίων επιφανείας, πράγμα το οποίο προκαλεί την στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων στην άρθρωση. Η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων ενεργοποιεί με τη σειρά της τα Τ-κύτταρα και τους υμενικούς ινοβλάστες. Οι τελευταίοι εκκρίνουν πρωτεάσες, προστανοειδή, ιντερλευκίνη-6, ιντερλευκίνη-8. Ακολουθεί η προσκόλληση και διαπίδυση στην περιοχή λευκοκυττάρων, με προοδευτική προσβολή του υμενικού ιστού της άρθρωσης. Με την πάροδο του χρόνου, ο υμενικός ιστός υπερτρέφεται και σχηματίζει το λεγόμενο πάννο (pannus), ο οποίος οδηγεί στην καταστροφή του χόνδρου και του υποκείμενου οστού της άρθρωσης, προκαλώντας το άλγος και τη χαρακτηριστική παραμόρφωση της ΡΑ (Εικόνα 11) [129,130].



Εικόνα 11. Σύνθεση και ενεργοποίηση του παράγοντα TNF και των υμενικών ινοβλαστών με προοδευτική καταστροφή του υμενικού ιστού, του αρθρικού χόνδρου και οστού (Τροποποιημένο από: D.E. Golan et al. Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy, 3rd Edition, 2012, Lippincott Williams & Wilkins).

Οι βιολογικοί παράγοντες και τα βιολογικά τροποποιητικά αντι-ρευματικά φάρμακα (biologic DMARDs) τα οποία δρουν στοχευμένα σε ειδικά μόρια και δράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, αποτελούν την επανάσταση στη θεραπεία της ΡΑ. Λόγω του κόστους θεραπείας, η χρήση των βιολογικών παραγόντων συνιστάται μετά την μη επιτυχή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών με τα συμβατικά DMARDs. Ωστόσο, σε ασθενείς με ιδιαίτερα επιθετική και διαβρωτική ΡΑ, οι βιολογικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Τυπικά, οι παράγοντες αυτοί δεν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό μεταξύ τους [129,130,131].

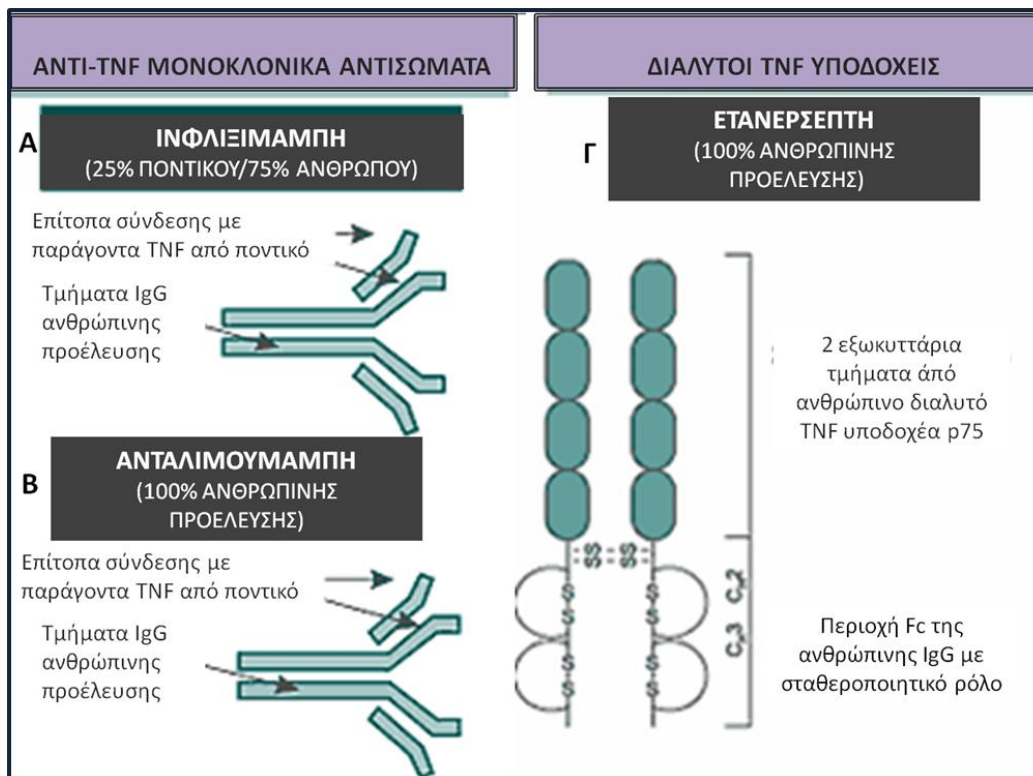
Αρχική επιλογή μιας βιολογικής DMARD θεραπείας αποτελούν οι φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες αναστέλλουν τη δράση του υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης (anti-TNF) και συμπεριλαμβάνουν την Ινφλιξιμάμπη (Infliximab), την Αντουλιμουμάμπη (Adalimumab), αμφότερες να αποτελούν μονοκλωνικά αντισώματα, την Ετανερσέπτη (Etanercept), διαλυτό υποδοχέα του TNF- α , καθώς και νεότερες ουσίες όπως η Γκολιμουμάμπη (Golimumab) και η Σερτολιζουμάμπη (Certolizumab). Οι ουσίες αυτές έχουν διαφορετικές δράσεις σε μοριακό επίπεδο, όπως η δέσμευση του παράγοντα TNF- α , καθώς και η επαγωγή της απόπτωσης των κυττάρων που συνθέτουν τον TNF- α παράγοντα.

Συγκεκριμένα, η ινφλιξιμάμπη (Infliximab), αποτελεί ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα, προερχόμενο κατά 75% από άνθρωπο και 25% από ποντικό. Αδρανοποιεί τη διαλυτή μορφή του TNF- α παράγοντα και αναστέλλει τη δράση του ιδίου παράγοντα ο οποίος συνδέεται με τις κυτταρικές μεμβράνες [131,132,133].

Το επίτοπο σύνδεσης της ινφλιξιμάμπης με τον TNF παράγοντα είναι το τμήμα το οποίο προέρχεται από ποντικό, ενώ το τμήμα IgG φέρει ανθρώπινη προέλευση (Εικόνα 12, Α).

Η ανταλιμουμάμπη (Adalimumab), είναι 100% ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, εναντίον τόσο του διαλυτού, όσο και του συνδεδεμένου στην κυτταρική μεμβράνη TNF- α παράγοντα. Εμποδίζει την αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς p55 και p75 του TNF- α στην κυτταρική μεμβράνη (Εικόνα 12, Β).

Η ετανερσέπτη (Etanercept), είναι διμερές μιας χιμαιρικής πρωτεΐνης, προϊόν γενετικής μηχανικής από την σύντηξη της περιοχής εξωκυττάριας σύνδεσης του υποδοχέα-2 του ανθρώπινου TNF (TNFR) με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG, η οποία φέρει σταθεροποιητικό ρόλο (Εικόνα 12, Γ) [129,130,131,132].



Εικόνα 12. Δομή και τρόπος δράσης της Α) Ινφλιξιμάμπης, της Β) Ανταλιμουμάμπης και της Γ) Ετανερσέπτης (Τροποποιημένο από: Cole, P., Rabasseda, X. The soluble tumor necrosis factor receptor etanercept: A new strategy for the treatment of autoimmune rheumatic disease. *Drugs Today* 2004, 40(4): 281).

Έτεροι παράγοντες οι οποίοι χρησιμοποιούνται στη βιολογική DMARD θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι η κερτολιζουμάμπη, αντιγόνο το οποίο συνδέεται με ανθρώπινο anti-TNF α μονοκλωνικό αντίσωμα, η τοσιλιζουμάμπη, μονοκλωνικό αντίσωμα για την ανθρώπινη IL-6, η αμπατασέπτη η οποία αποτελεί αναστολέα της σήμανσης των T-κυττάρων, καθώς και η ριτουξιμάμπη, ένα χημειοκίνο anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα.

Τα συνθετικά τροποποιητικά αντι-ρευματικά φάρμακα (Synthetic DMARDs) συμπεριλαμβάνουν συμβατικές φαρμακευτικές ουσίες όπως η μεθοτρεξάτη (MTX), η σουλφασαλαζίνη, η λεφλουναμίδα και η υδροξυχλωροκίνη.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων TNF- α , έχουν φέρει σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της ΡΑ, με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην αναστολή της καταστροφής των αρθρώσεων και τη βελτίωση της φυσικής τους λειτουργίας, καθώς επίσης τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Παρά την επιτυχή δράση των anti-TNF- α παραγόντων στους περισσότερους ασθενείς με ΡΑ,

παραμένει ένα ποσοστό (έως 30%), το οποίο δεν παρουσιάζει ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση σε αυτή τη θεραπεία [129,130,132,133].

Κάθε anti-TNF-α παράγοντας απαιτεί διαφορετικό δοσολογικό προγραμματισμό και τρόπο χορήγησης. Ωστόσο, όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι ποικιλοτρόπως ωφέλιμοι στη θεραπεία της PA, δρούν γρηγορότερα συγκριτικά με τα μη βιολογικά DMARDs, με ανταπόκριση η οποία συχνά διαφαίνεται εντός 4-8 εβδομάδων και καμιά φορά ακόμα νωρίτερα. Τα φάρμακα αυτά είναι συνήθως αποτελεσματικά ως μονοθεραπεία, ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις, προσφέρουν σημαντικότερη κλινική βελτίωση και επιβράδυνση της εξέλιξης των ακτινογραφικών ευρημάτων, όταν χορηγηθούν σε συνδυασμό με ένα DMARD, όπως η Μεθοτρεξάτη (MTX). Η πρώιμη χορήγηση MTX, ως ένα DMARD φάρμακο πρώτης γραμμής, σε συνδυασμό με ένα βιολογικό παράγοντα, έχει καθοριστικά αλλάξει την πορεία της PA και βελτιώσει σημαντικά την κλινική, απεικονιστική και λειτουργική έκβαση και συνεπώς την ποιότητα ζωής των εν λόγω ασθενών.

Με σκοπό την αποτελεσματικότερη κλινική ανταπόκριση, οι ασθενείς μπορεί να μεταβούν από τη χορήγηση ενός anti-TNF-α παράγοντα σε ένα άλλο, όμως σε περίπτωση που αυτό δεν φέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα, το θεραπευτικό πρωτόκολλο απαιτεί την μετάβαση σε έτερο βιολογικό DMARD παράγοντα [128,130-135]. Θα πρέπει να συνυπολογιστούν προσεκτικά οι πιθανοί κίνδυνοι και τα οφέλη πριν απορριφθεί η χρήση βιολογικής DMARDs θεραπείας σε ασθενείς με PA [128,133-135].

Ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες

Η θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων TNF-α είναι γενικά καλά ανεκτή από τους ασθενείς, εντούτοις έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες φαίνεται να έχουν συγκεκριμένο στόχο και να σχετίζονται με τις συνέπειες της βιολογικής δράσης τους. Σχετικά συχνές είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την ανοσογένεια των

παραγόντων αυτών, οι οποίες κυμαίνονται από ήπια δερματικά εξανθήματα, πυρετό και αυτοπεριοριζόμενες αντιδράσεις, έως κνίδωση και αναφυλαξία.

Η κυτταροκίνη TNF-α παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού ενάντια στις λοιμώξεις, ιδιαίτερα σε αυτές που οφείλονται σε ενδοκυττάριους οργανισμούς. Η αναστολή της λειτουργίας των TNF-α υποδοχέων που επιτυγχάνεται μέσω των anti-TNF-α παραγόντων, συνδέεται με ανοσοκαταστολή, η οποία είναι ωφέλιμη μεν για τη θεραπεία της ΡΑ, ωστόσο δημιουργεί κατάλληλες συνθήκες για ευκαιριακές λοιμώξεις. Πολλαπλές είναι οι μελέτες στη βιβλιογραφία οι οποίες συνδέουν τη χρήση των παραγόντων anti-TNF-α με την ανάπτυξη ευκαιριακών λοιμώξεων, με έμφαση την εκ νέου λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, είτε την αναζωπύρωση παλαιότερης φυματίωσης, ενώ δεν είναι σπάνιες και οι λοιμώξεις από μυκητιασικούς παράγοντες είτε έτερα παθογόνα, όπως από έρπητα ζωστήρα, μυκητιάσεις, λιστερίωση [136,137].

Επιπρόσθετα, η χρήση των παραγόντων αυτών έχει άμεσα σχετιστεί με όψιμο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασιών, όπως το λέμφωμα και ο καρκίνος του δέρματος (πλήν του μελανώματος) [138], με την επαγωγή διάμεσης πνευμονοπάθειας, καθώς και με την επιδείνωση προϋπάρχουσας διάμεσης πνευμονοπάθειας [139-145].

Τόσο οι anti-TNF-α παράγοντες όσο η μεθοτρεξάτη και η λεφλουνομίδη έχουν σχετιστεί με περιστατικά ανάπτυξης διάμεσης πνευμονοπάθειας και πνευμονικής ίνωσης σε ασθενείς με ΡΑ, χωρίς ωστόσο να έχει διασαφηνιστεί μέχρι σήμερα μία ξεκάθαρη παθοφυσιολογική διαδικασία. Υπογραμμίζεται ότι οι περισσότερες μελέτες που υποστηρίζουν τα ως άνω για τους anti-TNF-α παράγοντες, αφορούν μεμονωμένα περιστατικά (case reports), ή μικρές σειρές περιστατικών [143,145]. Παράλληλα, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες μελέτες στη βιβλιογραφία που να υποστηρίζουν ότι οι anti-TNF-α παράγοντες αυξάνουν ή μειώνουν άμεσα τον κίνδυνο ανάπτυξης διάμεσης πνευμονοπάθειας.

Αντιθέτως, υπάρχουν μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντες δεν συνδέεται με την επαγωγή διάμεσης πνευμονοπάθειας, ενώ σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια παρατηρήθηκε σταθερότητα της νόσου [146,147]. Μελέτη σε ποντίκια με διάμεση πνευμονοπάθεια, απέδειξε ότι η θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντες μπορεί να συνεισφέρει στη μείωση της φλεγμονής του πνευμονικού παρεγχύματος [148].

Ωστόσο, οι περισσότεροι συγγραφείς συστήνουν κλινική και απεικονιστική παρακολούθηση των ασθενών με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια, οι οποίοι βρίσκονται υπό θεραπευτική αγωγή με anti-TNF-α παράγοντες [144].

II. Ειδικό μέρος

Σκοπός της μελέτης

Η παρούσα προοπτική μελέτη έχει ως στόχο την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες anti-TNF-α σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με μη-βιολογικούς παράγοντες (nbDMARDs) όσον αφορά στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Ειδικότερα, έχει ως στόχο πέραν της καταγραφής ανάπτυξης λοιμώξεων, τη διερεύνηση ενδεχόμενης επαγωγής διάμεσης πνευμονοπάθειας και νόσου μικρών αεραγωγών σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονική προσβολή και την διερεύνηση ενδεχόμενης επιδείνωσης προϋπάρχουσας πνευμονικής νόσου, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες anti-TNF-α σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μη-βιολογικούς παράγοντες (nbDMARDs).

Υλικά και μέθοδοι

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο του 2011 έως και τον Αύγουστο του 2015, σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ηρακλείου. Οι υποψήφιοι ασθενείς για ένταξη στην ομάδα μελέτης διαγνώστηκαν με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια ταξινόμησης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας και του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου κατά των Ρευματολογικών Παθήσεων [149] και ήταν μη ανταποκρινόμενοι στη συμβατική θεραπεία και ως εκ τούτου υποψήφιοι για θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες anti-TNF-α.

Κριτήρια αποκλεισμού για την ομάδα μελέτης ήταν: ιστορικό βρογχικού άσθματος, πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και έκθεση σε διοξείδιο του πυριτίου.

Στο σύνολο 82 ασθενείς, 29 άνδρες και 53 γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα 60 έτη (εύρος ηλικίας 42 - 79 ετών) συνέστησαν την **ομάδα μελέτης**. Προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠ) σχετιζόμενη με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (**RA-ILD**) παρουσίασαν 42 εκ των 82 ασθενών, η οποία είχε προηγουμένως διαγνωστεί βάσει των κλινικών ευρημάτων, των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων (PFTs) και τα απεικονιστικά ευρήματα στην υπολογιστική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT). Οι λοιποί 40 ασθενείς (**RA-ILD αρνητικοί**), δεν παρουσίαζαν απεικονιστικά είτε κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με διάμεση πνευμονοπάθεια. Εκ των ασθενών, 20 ήταν ενεργοί καπνιστές, εκ των οποίων οι 12 ασθενείς ανήκαν στην ομάδα με προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια (ομάδα RA-ILD) και οι 8 στην ομάδα χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια (ομάδα RA-ILD αρνητικοί), με μέση κατανάλωση καπνού 22 πακέτα/έτος.

Παράλληλα, συγκροτήθηκε **ομάδα ελέγχου** αποτελούμενη από 88 ασθενείς οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με ρευματοειδή αρθρίτιδα με κριτήρια ένταξης ίδια της ομάδας μελέτης. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μη βιολογικούς τροποποιητικούς παράγοντες της νόσου (nb DMARDs) και χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες ελέγχου: 44 ασθενείς με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια, σχετιζόμενη με τη νόσο (RA-ILD), και 44 χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT), με λήψεις σε εισπνοή και εκπνοή, σε λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs) και εργαστηριακές εξετάσεις κατά την έναρξη της θεραπείας και 1 έτος μετά. Η αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στη θεραπεία πραγματοποιήθηκε μέσω της βαθμονόμησης ενεργότητας νόσου DAS 28 [150]. Οι λειτουργικές δοκιμασίες

πνευμόνων (PFTs), οι εργαστηριακές εξετάσεις και ο υπολογισμός του δείκτη DAS πραγματοποιήθηκαν κατά μέσο όρο εντός 2 ημερών (μέση τιμή, $1,71 \pm 5,9$) από την εκτέλεση της αξονικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT).

Θεραπευτική αγωγή

Οι 82 ασθενείς της ομάδας μελέτης με ρευματοειδή αρθρίτιδα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αντι-TNF- α παράγοντες. Συγκεκριμένα, 68 έλαβαν αγωγή με ινφλιξιμάμπη (infliximab, δόση 3mg/kg ενδοφλεβίως, σε 0, 2 και 6 εβδομάδες, ακολουθούμενη από αγωγή συντήρησης 3 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες), 10 ασθενείς έλαβαν ετανερσέπτη (etanercept, δόση 50mg υποδορίως, εβδομαδιαία) και 4 ασθενείς ανταλιμουμάμπη (adalimumab, δόση 40mg υποδορίως, εβδομαδιαία). Όλοι οι ασθενείς, παράλληλα με τους αντι-TNF- α παράγοντες, έλαβαν και χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης (MTX) (7,5 mg per os/εβδομάδα).

Οι 88 ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν αγωγή με μη βιολογικούς τροποποιητικούς παράγοντες της νόσου (nb-DMARDs), μεταξύ των οποίων 68 ασθενείς μονάχα μεθοτρεξάτη (Methotrexate (MTX), μέση δόση των 15 mg per os/εβδομάδα) και 20 ασθενείς υδροξυχλωροκινίνη (hydroxychloroquine, μέση 400mg δόση per os/ημέρα), σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη σε χαμηλή δόση (7,5mg per os/εβδομάδα).

Υπολογιστική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT)

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπολογιστική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT), με σαρώσεις σε εισπνοή και εκπνοή, σε πολυτομικό αξονικό τομογράφο (Siemens Somatom Sensation 16, Erlangen, Γερμανία) και με τη εφαρμογή πανομοιότυπων τεχνικών παραμέτρων και πάχος τομής 1mm. Προκειμένου να επιτευχθεί η επαναληψιμότητα της εξέτασης οι ασθενείς είχαν προηγουμένως προσεκτικά εκπαιδευτεί να κρατούν την αναπνοή

τους κατά τη διάρκεια κάθε εισπνευστικής σάρωσης, ενώ για τη λήψη εικόνων σε τελοεκπνευστική φάση είχαν εκπαιδευτεί να εισπνέουν βαθιά και στη συνέχεια να εκπνέουν γρήγορα και με δύναμη για 10 δευτερόλεπτα. Οι εικόνες που ελήφθησαν κατά την εισπνευστική σάρωση αξιολογήθηκαν για: περιοχές γαλακτογρόου υάλου (GGOs), οζίδια, δικτυωτό πρότυπο, αλλά και για ευρήματα ενδεικτικά προσβολής των αεραγωγών, συγκεκριμένα για την παρουσία βρογχεκτασιών και βρογχιολεκτασιών, πάχυνσης του τοιχώματος βρόγχων και βρογχιολίων.

Βρογχεκτασίες θεωρήθηκαν υπαρκτές όταν ο λόγος διαμέτρου βρόγχου-παρακείμενης πνευμονικής αρτηρίας ήταν > 1 . Η έκταση των βρογχεκτασιών υπολογίστηκε σύμφωνα με τα διαπιστευμένα κριτήρια Y.T θώρακος και η βαθμονόμησή τους πραγματοποιήθηκε ως εξής [106,107]: βαθμός 0: απουσία βρογχεκτασιών, βαθμός 1: βρογχεκτασίες που αφορούν εντοπισμένα ένα βρογχοπνευμονικό τμήμα, 2: βρογχεκτασίες σε περισσότερα του ενός βρογχοπνευμονικά τμήματα, 3: γενικευμένες κυστικές βρογχεκτασίες. Ο υπολογισμός του βαθμού βαρύτητας των βρογχεκτασιών υπολογίστηκε σε σύγκριση με την γειτνιάζουσα πνευμονική αρτηρία ως ακολούθως: βαθμός 0: απουσία βρογχεκτασιών, βαθμός 1: 100-200% της διαμέτρου της παρακείμενης αρτηρίας, βαθμός 2: 200-300% της διαμέτρου της παρακείμενης αρτηρίας, βαθμός 3: $> 300\%$ της διαμέτρου της παρακείμενης αρτηρίας. Βρογχιολεκτασίες θεωρήθηκαν υπαρκτές όταν οι περιφερικοί βρόγχοι ήταν ορατοί εντός 1cm από τον περιφερικό υπεζωκότα [119,151,152].

Πεπαχυμένα θεωρήθηκαν τα τοιχώματα βρόγχων όταν ο λόγος του πάχους του βρογχικού τοιχώματος και της εσωτερικής διαμέτρου του βρόγχου ήταν > 0.2 [151,152]. Ο βαθμός ωστόσο της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων υπολογίστηκε συγκριτικά με τη διάμετρο της παρακείμενης αρτηρίας, συγκεκριμένα βαθμός 0: απουσία πάχυνσης τοιχώματος βρόγχων, βαθμός 1: $< 50\%$ της διαμέτρου της παρακείμενης αρτηρίας, βαθμός

2: 50-100% της διαμέτρου της παρακείμενης αρτηρίας, βαθμός 3: > 100% της διαμέτρου της παρακείμενης αρτηρίας [106,107,119,151,152].

Οι εικόνες της υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος αναλύθηκαν σε πέντε διαφορετικά πνευμονικά επίπεδα (scoring) : 1) στο επίπεδο έκφυσης των μεγάλων αγγείων, 2) στο επίπεδο της τρόπιδας, 3) στο επίπεδο συμβολής των πνευμονικών φλεβών, 4) μεταξύ των επιπέδων 3 και 5, και 5) 1 εκατοστό πάνω από το δεξιό ημιδιάφραγμα [153].

Για κάθε επίπεδο πραγματοποιήθηκε βαθμονόμηση των ευρημάτων (scoring κατά Wells et al. Συγκεκριμένα, α) η έκταση των απεικονιστικών ευρημάτων εκτιμήθηκε στο πλησιέστερο 5% και η συνολική έκταση υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος της βαθμολογίας των πέντε επιπέδων, β) η έκταση της διάμεσης πνευμονοπάθειας βαθμολογήθηκε ως εξής: 0: μονάχα περιοχές "γαλακτογχρόου υάλου", 1: ήπια ενδολοβιδιακή ίνωση, 2: μικροκυστικού προτύπου (έως 4 mm σε διάμετρο) περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" 3: μακροκυστικού προτύπου (>4 mm σε διάμετρο) περιοχές "δίκην μελικηρήθρας". Οι βαθμολογίες και από τα 5 επίπεδα αθροίστηκαν για να αποδώσουν τη συνολική έκταση και το βαθμό (scoring) της διάμεσης πνευμονοπάθειας [154].

Για την ανίχνευση παθολογίας των μικρών αεραγωγών πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των πιθανών περιοχών παγίδευσης αέρα σε εκπνοή με τις αντίστοιχες περιοχές σε εισπνοή, ενώ η διαφορά της πυκνότητας (σε μονάδες Hounsfield, HU) των πνευμόνων υπολογίστηκε με τη χρήση μικρής διαμέτρου (1-2εκ) περιοχών ενδιαφέροντος (ROI, region of interest). Υπόπυκνες περιοχές στο πνευμονικό παρέγχυμα κατά την εκπνοή, οι οποίες παρουσίασαν αύξηση της πυκνότητάς τους < 80 HU σε σύγκριση με τις αντίστοιχες περιοχές στις εισπνευστικές εικόνες και οι οποίες αφορούσαν τουλάχιστον το 25% του πνευμονικού λοβού, θεωρήθηκαν ως περιοχές παγίδευσης αέρα [155,156]. Περιοχές εμφυσήματος αποκλείστηκαν. Η συνολική έκταση των περιοχών παγίδευσης αέρα (AT) στις εκπνευστικές σαρώσεις, οι οποίες υποδηλώνουν νόσο των μικρών αεραγωγών,

αξιολογήθηκε με οπτική βαθμονόμηση (visual scoring) χρησιμοποιώντας ένα ημιποσοτικό σύστημα βαθμονόμησης ανά 5% (5%-point-scale) του πνευμονικού παρεγχύματος που εμφανίστηκε παθολογικό σε κάθε σάρωση, ανάλογο με αυτό που προτείνουν ο Webb et al. και ο Stern et al [106,154].

Η έκταση της παγίδευσης αέρα, στις εκπνευστικές σαρώσεις, εκτιμήθηκε σε τρία διαφορετικά πνευμονικά πεδία για κάθε πνεύμονα, έξι πεδία συνολικά και για τους δύο πνεύμονες: 1) άνω πνευμονικά πεδία: από τις κορυφές των πνευμόνων έως και αμέσως άνωθεν του επιπέδου της τρόπιδας, 2) μέσα πνευμονικά πεδία: μεταξύ του επιπέδου της τρόπιδας και των πνευμονικών φλεβών και 3) κάτω πνευμονικά πεδία: από το επίπεδο των πνευμονικών φλεβών έως και τις πλευροδιαφραγματικές γωνίες [106,154]. Για κάθε πνευμονικό πεδίο και για κάθε πνεύμονα χρησιμοποιήθηκε μια κλίμακα 5 σημείων για τον υπολογισμό του ποσοστού της έκτασης παγίδευσης αέρα: 0: απουσία παγίδευσης αέρα, 1: 1-25% της εγκάρσιας διατομής του πληγέντος πνεύμονα, 2 : 26-50%, 3 : 51-75% και 4 : 76-100% [106, 154].

Οι εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας αναλύθηκαν από δύο διαφορετικούς ακτινολόγους θώρακος (E.Δ, E.M, οι οποίοι δεν έφεραν γνώση των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων. Σε περίπτωση ασυμφωνίας, οι εικόνες αξιολογήθηκαν από τρίτο ακτινολόγο θώρακος (M.P) και η τελική απόφαση ελήφθηκε συναινετικά μεταξύ των τριών.

Λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων (PFTs)

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρεις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs), συμπεριλαμβανομένης της σπιρομέτρησης, του υπολογισμού του όγκου των πνευμόνων και της ικανότητας διάχυσης, αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας και ένα έτος μετά.

Η σπιρομέτρηση, ο υπολογισμός του όγκου των πνευμόνων χρησιμοποιώντας την τεχνική αραίωσης του ηλίου και ο υπολογισμός του ειδικού συντελεστή διαχύσεως DLCO (διορθωμένος για την αιμοσφαιρίνη) με την τεχνική ενιαίας αναπνοής πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια μηχανογραφημένου συστήματος (Jaeger 2.12, MasterLab, Würzburg, Γερμανία). Οι προβλεπόμενες τιμές ελήφθησαν από την τυποποιημένη δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Άνθρακα και Χάλυβα, Λουξεμβούργο (1993). Οι ληφθείσες τιμές εκφράστηκαν ως ποσοστό της προβλεπόμενης τιμής, συγκρίθηκαν με τα άτομα παρόμοιου φύλου, ηλικίας και το ύψους και θεωρήθηκαν παθολογικές εάν ήταν < 80% των προβλεπόμενων τιμών προσαρμοσμένες για την ηλικία, το φύλο και το ύψος [155].

Ο δείκτης CPI (Composite Physiologic Index), υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο: $91.0 - (0.65 \times \text{προβλεπόμενο ποσοστό DLCO}) - (0.53 \times \text{προβλεπόμενο ποσοστό FVC}) + (0.34 \times \text{ποσοστό προβλεπόμενου FEV}_1)$ στην ομάδα των ασθενών με διάμεση πνευμονοπάθεια [108].

Εργαστηριακή ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε εργαστηριακή ανάλυση σε όλους τους ασθενείς, κατά την έναρξη της θεραπείας καθώς και μετά την πάροδο ενός έτους, με καταγραφή των τιμών του ρευματοειδούς παράγοντα (RF), των anti-CCP αντισωμάτων (anti-citrullinated protein antibodies), της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), καθώς και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).

Στατιστική μελέτη

Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov για να καθοριστεί εάν τα δεδομένα τα οποία ελήφθησαν ακολουθούσαν πρότυπο κανονικής κατανομής. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν με ανάλυση μεταβλητών, δοκιμασία t Student, δοκιμασία

Wilcoxon rank-sum, είτε δοκιμασία χ^2 (chi-square testing). Η γραμμική παλινδρόμηση μεταξύ των κλινικών παραμέτρων και των ληφθέντων δεδομένων αναλύθηκε μέσω της γραμμικής συσχέτισης (Pearson's correlation test). Όσον αφορά στο εάν η χρήση της μεθοτρεξάτης (MTX) επηρέασε τα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων μελέτης και ελέγχου, πραγματοποιήθηκε ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis). Οι τιμές πιθανοτήτων (p -values) <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Οι στατιστικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού SPSS 11.5 (SPSS, Σικάγο, ΗΠΑ).

Αποτελέσματα

Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις δημογραφικές παραμέτρους μεταξύ των ασθενών των ομάδων μελέτης και των ασθενών των ομάδων ελέγχου, αντιστοίχως, όπως προκύπτει στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Δημογραφικά δεδομένα των ασθενών

Χαρακτηριστικά	RA-ILD Ομάδα μελέτης	RA-ILD αρνητικοί Ομάδα μελέτης	RA-ILD Ομάδα ελέγχου	RA-ILD αρνητικοί Ομάδα ελέγχου	Τιμή p
Αριθμός ασθενών	42	40	44	44	
Ηλικία	60.05 ± 7.88	62.84 ± 9.52	61.54 ± 8.22	60.84 ± 7.84	$p1, p3, p2$ ΜΣ
Φύλλο (άνδρες /γυναίκες)	15/27	14/26	17/27	18/26	$p1, p2, p3$ ΜΣ
Κάπνισμα (όχι; ναι)	30;12	32;8	26;18	38;6	$p1, p2, p3$ ΜΣ
Διάρκεια νόσου (έτη)	8.88 ± 3.37	9.2 ± 3.77	9.12 ± 3.16	9.26 ± 2.34	$p1, p2, p3$ ΜΣ

Μέση τιμή±SD, ΜΣ: μη σημαντική συσχέτιση, $p1$: ομάδες μελέτης RA-ILD vs RA-ILD αρνητικοί, $p2$: ομάδες ελέγχου RA-ILD vs RA-ILD, $p3$: ομάδα μελέτης RA-ILD αρνητικοί vs ομάδα ελέγχου RA-ILD αρνητικοί. Έγινε χρήση της δοκιμασίας t-Student's t για τις αναλύσεις.

Όλοι οι ασθενείς είχαν μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η αναπαραγωγιμότητα (reproducibility) του εντοπισμού και της έκτασης των ευρημάτων της HRCT μεταξύ των παρατηρητών ήταν ικανοποιητική σε όλες τις εικόνες σάρωσης, τόσο κατά την έναρξη όσο και ένα έτος μετά τη θεραπεία (interobserver agreement 0.92).

Παθολογικά ευρήματα (πνευμονικοί όζοι, βρογχεκτασίες, βρογχιολεκτασίες, πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, περιοχές παγίδευσης αέρα) σημειώθηκαν σε 58/82 ασθενείς της ομάδας μελέτης και 60/88 ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Το είδος των ευρημάτων στις εξετάσεις HRCT, η μέση τιμή για τα απεικονιστικά ευρήματα ενδεικτικά πνευμονικής προσβολής, καθώς και οι τιμές στατιστικής συσχέτισης p κατά την έναρξη της θεραπείας και 1 έτος αργότερα, παρατίθενται αναλυτικά στον πίνακα 3.

Πίνακας 3 Ευρήματα στην HRCT θώρακος στις ομάδες μελέτης RA-ILD και RA-non-ILD, και στις ομάδες ελέγχου RA-ILD και RA-ILD αρνητικοί, κατά την έναρξη και ένα έτος μετά τη θεραπεία

	Ομάδα μελέτης RA-ILD			Ομάδα μελέτης RA-ILD αρνητικοί			Ομάδα ελέγχου RA-ILD			Ομάδα ελέγχου RA-ILD αρνητικοί		
	Έναρξη	1 έτος μετά	τιμή p	Έναρξη	1 έτος μετά	τιμή p	Έναρξη	1 έτος μετά	τιμή p	Έναρξη	1 έτος μετά	τιμή p
N# ασθενών	42	42		40	40		44	44		44	44	
Έκταση ΔΠ %	24.52±13.87	24.52±13.43	ΜΣ	-	-	-	15.25±10.42	15.8±11.09	ΜΣ	-	-	-
Έκταση ΠΑ %	27.36±14.12	17.02±9.63	p<0.05	19.00±14	16.75±13.86	p<0.05	16.56±13.09	16.88±12.06	ΜΣ	5.64±6.22	5.96±4.26	ΜΣ
Δικτυωτό πρότυπο (0;1)	7 ; 35	7 ; 35	ΜΣ	40 ; 0	40 ; 0	ΜΣ	11 ; 33	11 ; 33	ΜΣ	44 ; 0	44 ; 0	ΜΣ
Όζοι (0;1)	22;20	22;20	ΜΣ	25;15	25;15	ΜΣ	30;14	29;15	ΜΣ	26;18	26;18	ΜΣ
GGO's (0;1)	25;17	26;16	ΜΣ	40;0	40;0	ΜΣ	28;16	27;17	ΜΣ	50;0	50;0	ΜΣ
Βρογχεκτασίες (0;1)	17;25	16;14	ΜΣ	19;21	19;21	ΜΣ	18;26	18;26	ΜΣ	17;27	17;27	ΜΣ
Βρογχιολεκτασίες (0;1)	25;17	25;17	ΜΣ	29;11	29;11	ΜΣ	24;21	22;22	ΜΣ	34;10	33;11	ΜΣ
Πάχυνση τοιχώματος βρόγχων (0;1)	24;18	28;12	p<0.05	17;23	24;16	p<0.05	24;20	22;22	ΜΣ	20;24	19;25	ΜΣ
Περιοχές μελικηρήθρας (0;1)	20;22	20;22	ΜΣ	40;0	40;0	ΜΣ	31;13	31;13	ΜΣ	44;0	44;0	ΜΣ
Παγίδευση αέρα (0;1)	24;18	26;16	ΜΣ	21;19	22;18	ΜΣ	25;19	24;20	ΜΣ	25;25	25;25	ΜΣ

Μέση τιμή ± SD, (0;1): αντιστοιχεί σε (απόν; παρόν), p<0.05 : στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ΜΣ: μη σημαντική συσχέτιση, ΔΠ: διάμεση πνευμονοπάθεια, ΠΑ: παγίδευση αέρα, GGOs: περιοχές γαλακτογρόου υάλου. Η δοκιμασία t-Student χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις αναλύσεις

Η μέση τιμή των παραμέτρων των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων (PFTs), των βιοδεικτών του περιφερικού αίματος (ΤΚΕ, CRP, RF, anti-CCP), καθώς και η βαθμονόμηση DAS28 κατά την έναρξη της θεραπείας παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

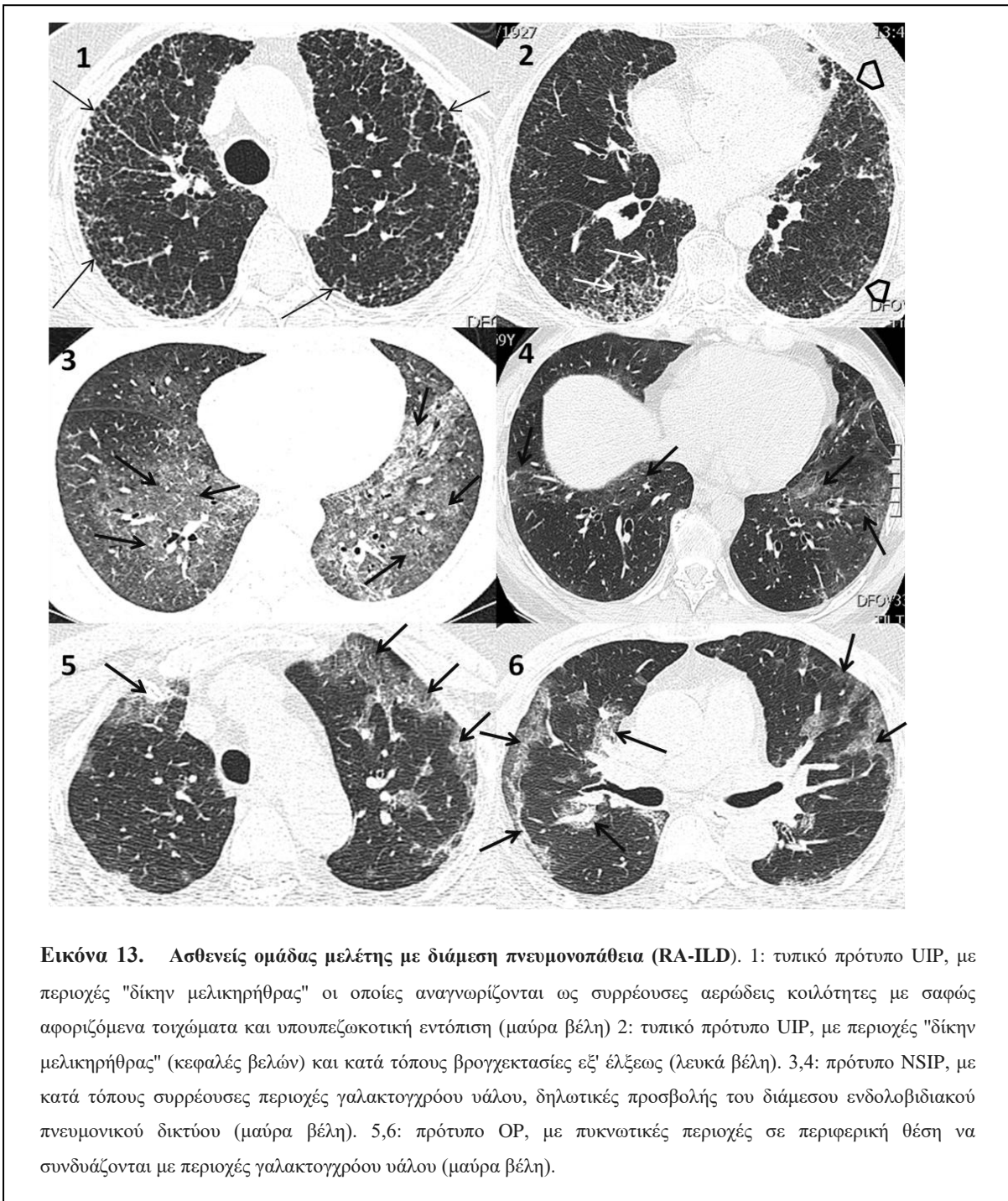
Πίνακας 4 Λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (PFTs) και βιοδείκτες περιφερικού αίματος σε αμφότερες τις ομάδες RA-ILD και RA-ILD αρνητικοί μελέτης και ελέγχου, κατά την έναρξη και 1 έτος μετά τη θεραπεία

	Ομάδα μελέτης RA-ILD			Ομάδα μελέτης RA-ILD αρνητικοί			Ομάδα ελέγχου RA-ILD			Ομάδα ελέγχου RA-ILD αρνητικοί		
	Έναρξη	1 έτος μετά	Τιμή <i>p</i>	Έναρξη	1 έτος μετά	Τιμή <i>p</i>	Έναρξη	1 έτος μετά	Τιμή <i>p</i>	Έναρξη	1 έτος μετά	Τιμή <i>p</i>
N# ασθενών	42	42		40	40		44	44		44	44	
FVC % pred	88.12±19.07	88.48±19.93	ΜΣ	97.28±16.76	96.07 ±17.00	ΜΣ	86.54±16.65	85.18±17.98	ΜΣ	98.22±12.53	94.8±15.46	ΜΣ
FEV1% pred	87.49±20.98	83.57±20.36	ΜΣ	93.00±14.31	90.±16.09	ΜΣ	82.53±18.56	79.84±20.11	ΜΣ	92.63±13.17	88.20±16.22	ΜΣ
FEV1/FVC	82.40±12.48	82.42±10.59	ΜΣ	77.99±10.12	75.76±9.29	ΜΣ	88.92±9.94	87.52±8.34	ΜΣ	80.62±11.05	76.76±8.39	ΜΣ
RV % pred	104.2±28.36	91±32.72	<i>p</i> <0.05	111.00±32.09	92±24.66	<i>p</i> <0.05	111.2±31.67	112.1±30.48	ΜΣ	112.4±30.06	113.2±28.61	ΜΣ
TLC % pred	77.76±19.75	77.88±21.56	ΜΣ	99.46±18.46	100.9±14.30	ΜΣ	77.98±17.30	76.93±16.71	ΜΣ	97.83±15.69	95.39±16.92	ΜΣ
RV/TLC	110.3±17.53	94.0±20.55	<i>p</i> <0.05	111.9±19.72	92.1±16.49	<i>p</i> <0.05	112.5±20.88	114.6±22.14	ΜΣ	113.2±20.34	117.5±23.03	ΜΣ
MMEF75/25	69.97±25.61	84.89±25.01	<i>p</i> <0.05	72.24±22.17	88.90±24.29	<i>p</i> <0.05	73.31±17.23	72.56±18.26	ΜΣ	74.80±17.95	71.39±19.98	ΜΣ
TLCoc SB	79.85±15.93	78.31±20.69	ΜΣ	88.33±23.12	88.97±23.98	ΜΣ	82.54±18.24	79.56±24.97	ΜΣ	83.38±16.15	76.92±22.91	ΜΣ
TLCocVA	76±21.54	77.4±18.36	ΜΣ	98.92±29.99	101.0±27.05	ΜΣ	86.44±33.72	84.33±24.22	ΜΣ	91.34±28.13	92.04±24.80	ΜΣ
DAS 28	4.12±1.29	3.27±1.67	<i>p</i> <0.05	4.25±1.50	3.52 ± 1.58	<i>p</i> <0.05	4.35 ± 1.3	4.22 ± 1.5	ΜΣ	4.4 ± 1.22	4.36 ± 1.24	ΜΣ
RF (0;1)	18 ; 24	18 ; 24	ΜΣ	18 ; 22	18 ; 22	ΜΣ	16 ; 28	16 ; 28	ΜΣ	17 ; 27	17 ; 27	ΜΣ
Anti-CCP (0;1)	11 ; 31	16 ; 26	<i>p</i> <0.05	37 ; 3	37 ; 3	ΜΣ	16 ; 28	14 ; 30	ΜΣ	35 ; 9	35 ; 9	ΜΣ
ESR	27.48± 14.42	27.96±23.31	ΜΣ	23.38±17.99	22.46±17.77	ΜΣ	26.46±12.32	29.84±16.22	ΜΣ	22.24±12.55	23.55±14.44	ΜΣ
CRP	2.76 ± 7.53	2.66±1.31	ΜΣ	1.99±0.99	0.45±1.06	ΜΣ	2.36±4.53	1.24±1.44	ΜΣ	1.44±1.22	0.66±1.22	ΜΣ

Μέσος όρος τιμών ± SD, (0;1): αντιστοιχεί σε (απόν; παρόν). *p*<0.05: στατιστικά σημαντικό, ΜΣ: μή σημαντική συσχέτιση, ESR: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η δοκιμασία t-Student χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις αναλύσεις.

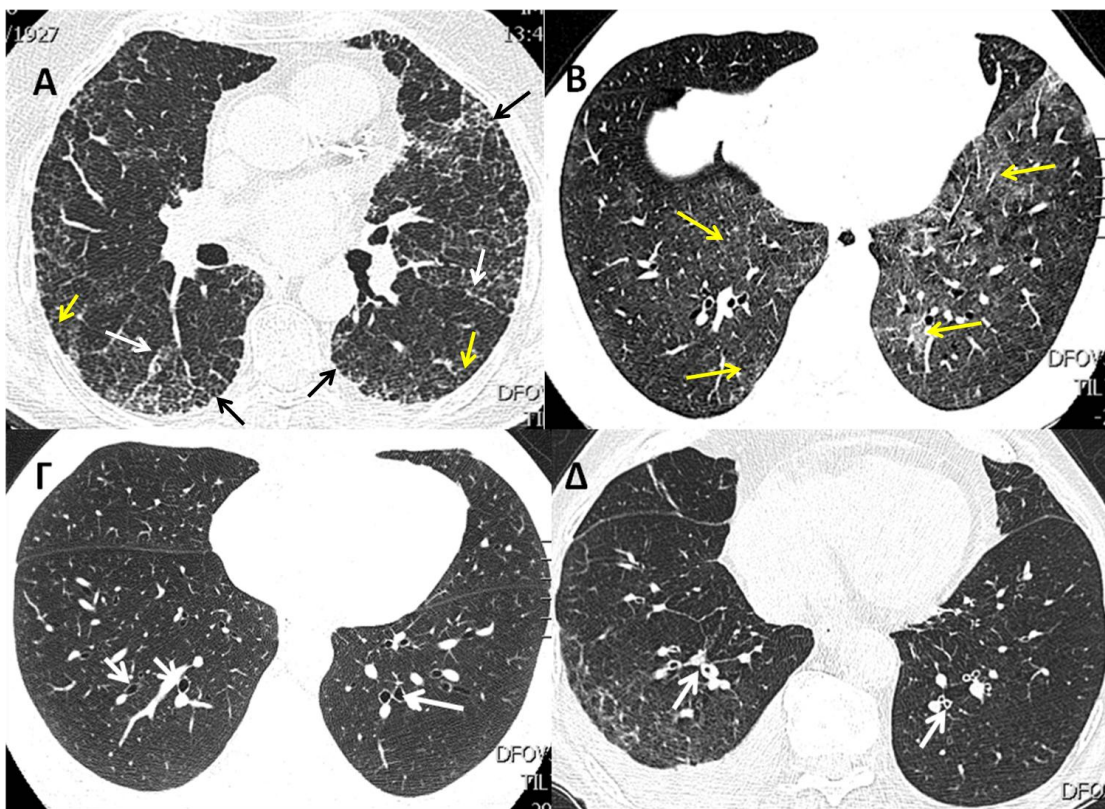
Ευρήματα αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας

Στην ομάδα μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD, $n=42$), 22 ασθενείς παρουσίασαν πρότυπο συνήθους διάμεσης πνευμονίτιδας (UIP)(52,5 %), 12 ασθενείς πρότυπο μη ειδικής διάμεσης πνευμονίτιδας (NSIP)(28,5 %) και 8 ασθενείς πρότυπο οργανοποιού πνευμονίτιδας (OP)(19 %) (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Ασθενείς ομάδας μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD). 1: τυπικό πρότυπο UIP, με περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" οι οποίες αναγνωρίζονται ως συρρέουσες αερώδεις κοιλότητες με σαφώς αφοριζόμενα τοιχώματα και υποπεζωκοτική εντόπιση (μαύρα βέλη) 2: τυπικό πρότυπο UIP, με περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" (κεφαλές βελών) και κατά τόπους βρογχεκτασίες εξ' έλλεως (λευκά βέλη). 3,4: πρότυπο NSIP, με κατά τόπους συρρέουσες περιοχές γαλακτογρόου υάλου, δηλωτικές προσβολής του διάμεσου ενδολοβιαδικού πνευμονικού δικτύου (μαύρα βέλη). 5,6: πρότυπο OP, με πυκνωτικές περιοχές σε περιφερική θέση να συνδυάζονται με περιοχές γαλακτογρόου υάλου (μαύρα βέλη).

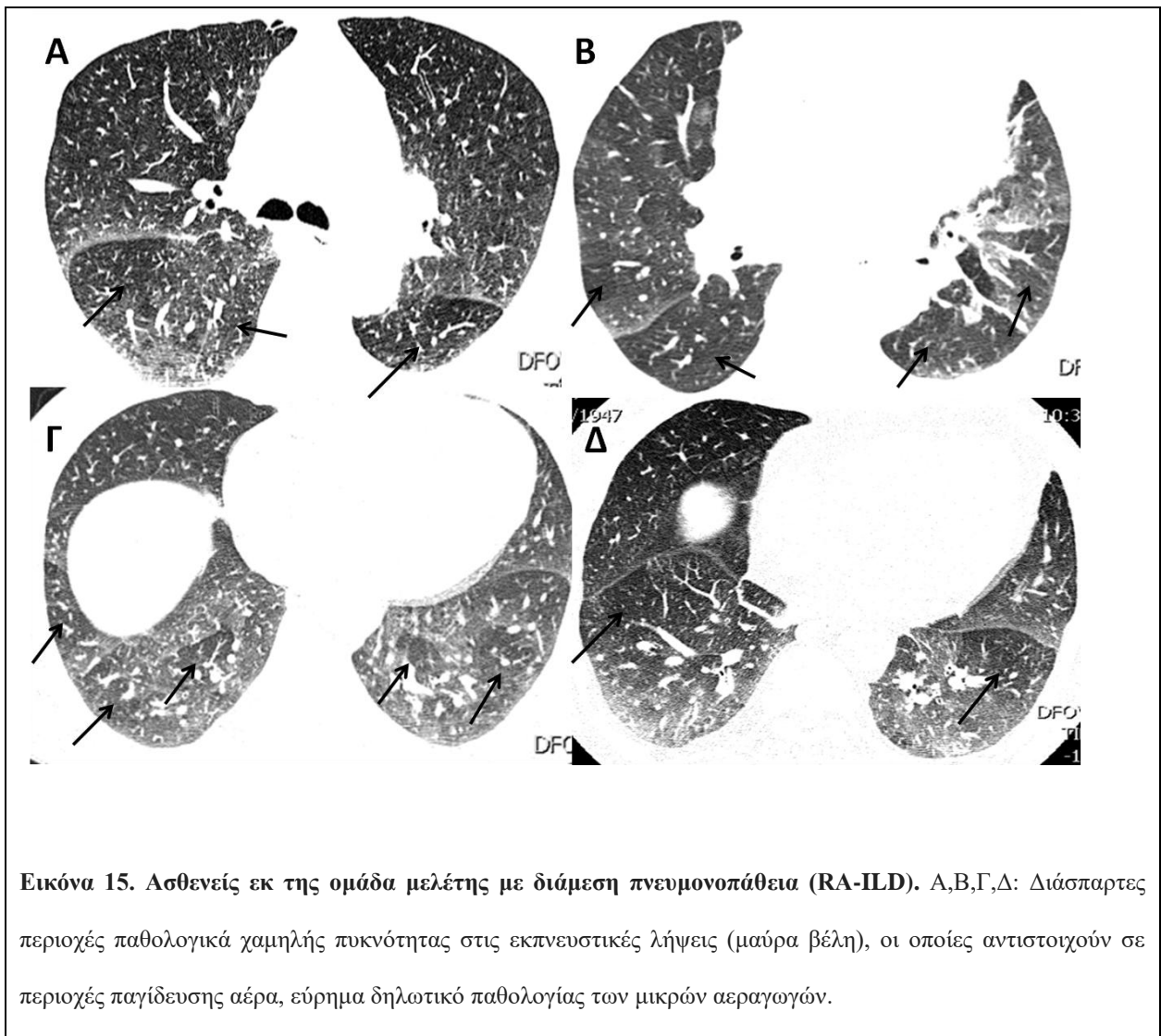
Επιμέρους απεικονιστικά ευρήματα στους παραπάνω ασθενείς σε εισπνευστικές λήψεις της HRCT απετέλεσαν οι περιοχές με δικτυωτό πρότυπο σε 35 ασθενείς (83%), περιοχές πυκνότητας "γαλακτογρόου υάλου" σε 17 (41%), περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" σε 22 (52%), πνευμονικοί όζοι σε 20 (48%), κυλινδρικές βρογχεκτασίες σε 25 (60%), βρογχιολεκτασίες σε 17 (40%) και πάχυνση του τοιχώματος τμηματικών και υποτμηματικών βρόγχων σε 18 ασθενείς (43%) (Εικόνα 14, Πίνακας 3).



Εικόνα 14. Ασθενείς ομάδας μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD). Απεικονιστικά ευρήματα, εστιασμένα στις πνευμονικές βάσεις Α. Δικτυωτό πρότυπο παρεγχύματος, με βρογχεκτασίες (λευκά βέλη) και βρογχιολεκτασίες εξ έλξεως (κίτρινα βέλη), καθώς και περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" (μαύρα βέλη). Β. Διάσπαρτες περιοχές πυκνότητας "γαλακτογρόου υάλου" (κίτρινα βέλη), ως επί προσβολής του διάμεσου πνευμονικού ενδολοβιδιακού δικτύου. Γ. Κυλινδρικές βρογχεκτασίες, σε αμφότερες τις πνευμονικές βάσεις (λευκά βέλη). Δ. Πάχυνση τοιχώματος τμηματικών και υποτμηματικών βρόγχων (λευκά βέλη).

Στους 42/42 ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια σημειώθηκε περιοριστικό πρότυπο στις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων, με παθολογική μείωση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων για το μονοξείδιο του άνθρακα (D_{LCO}), του λόγου FEV_1/FVC , και του $MMEF_{75-25}$. Επιπλέον, σε 36 εξ αυτών (86%), καταγράφηκε παθολογική αύξηση του λόγου RV/TLC .

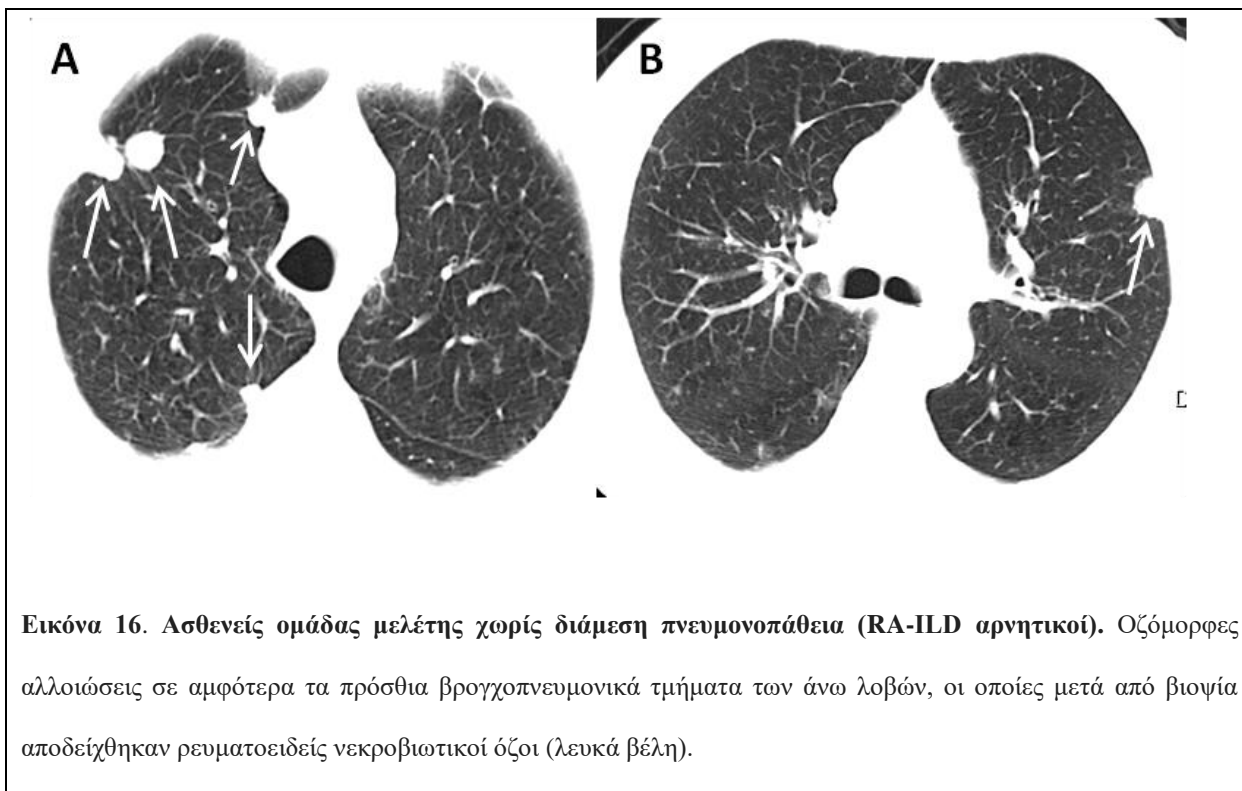
Δεκαοκτώ ασθενείς (43%) εκ της ομάδας μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD θετικοί, $n=42$) παρουσίασαν περιοχές παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές λήψεις της HRCT (Εικόνα 15).



Εικόνα 15. Ασθενείς εκ της ομάδα μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD). Α,Β,Γ,Δ: Διάσπαρτες περιοχές παθολογικά χαμηλής πυκνότητας στις εκπνευστικές λήψεις (μαύρα βέλη), οι οποίες αντιστοιχούν σε περιοχές παγίδευσης αέρα, εύρημα δηλωτικό παθολογίας των μικρών αεραγωγών.

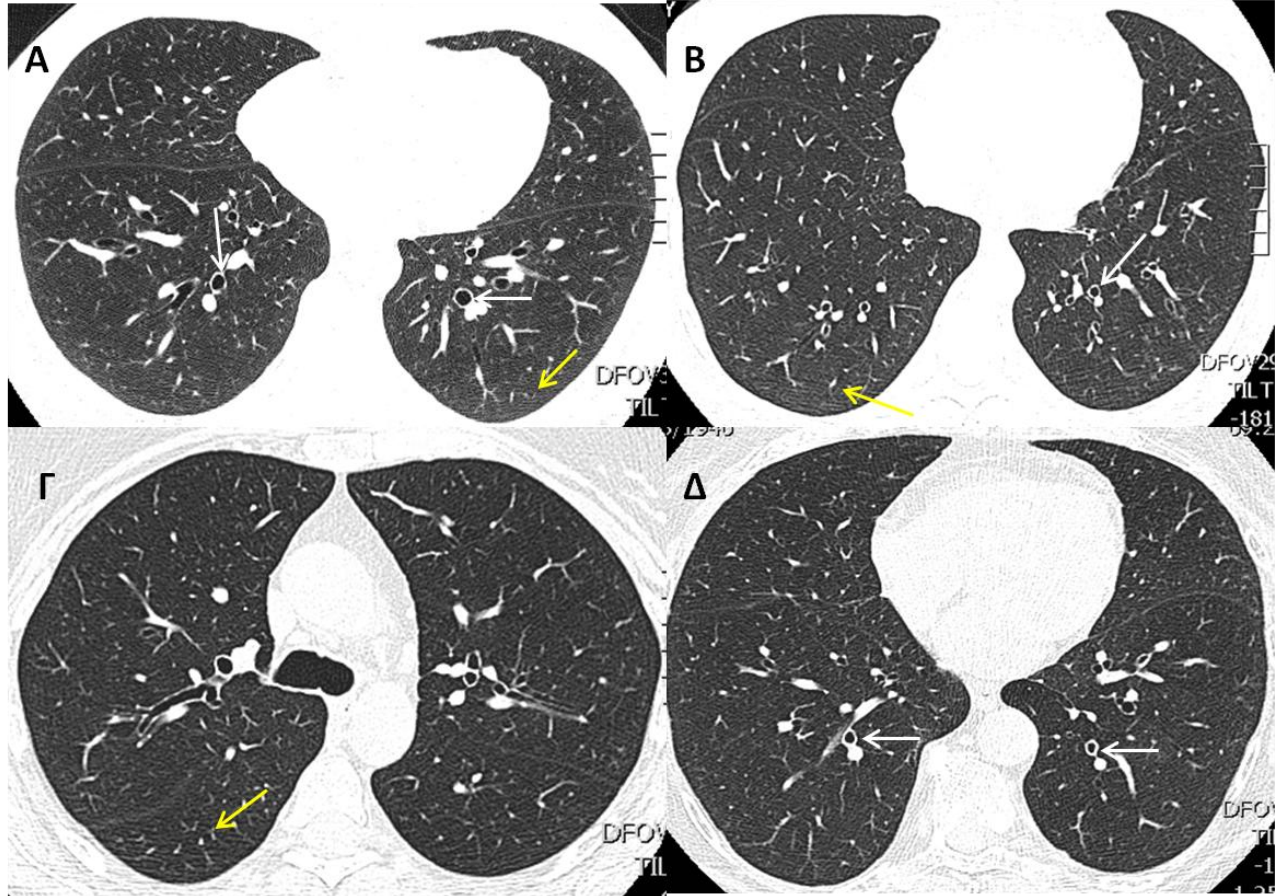
Και οι 18 παραπάνω ασθενείς σημείωσαν παθολογικά χαμηλές τιμές MMEF₇₅₋₂₅, καθώς και παθολογικά αυξημένες τιμές RV και RV/TLC, ευρήματα συμβατά νόσου των μικρών αεραγωγών. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ευρήματα συμβατά απόφραξης των μεγάλων αεραγωγών (όπως πάχυνση του τοιχώματος με συνοδό στένωση/απόφραξη του αυλού της τραχείας, των στελεχιαίων ή των τμηματικών βρόγχων).

Στην ομάδα μελέτης χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί, n=40), 15 ασθενείς (37,5%) παρουσίασαν πνευμονικούς όζους, μεταξύ των οποίων βρέθηκαν δύο περιπτώσεις με ρευματοειδείς όζους (νεκροβιωτικοί όζοι), οι οποίοι επιβεβαιώθηκαν με βιοψία πνεύμονα, υπό καθοδήγηση με αξονική τομογραφία. (Εικόνα 16) .



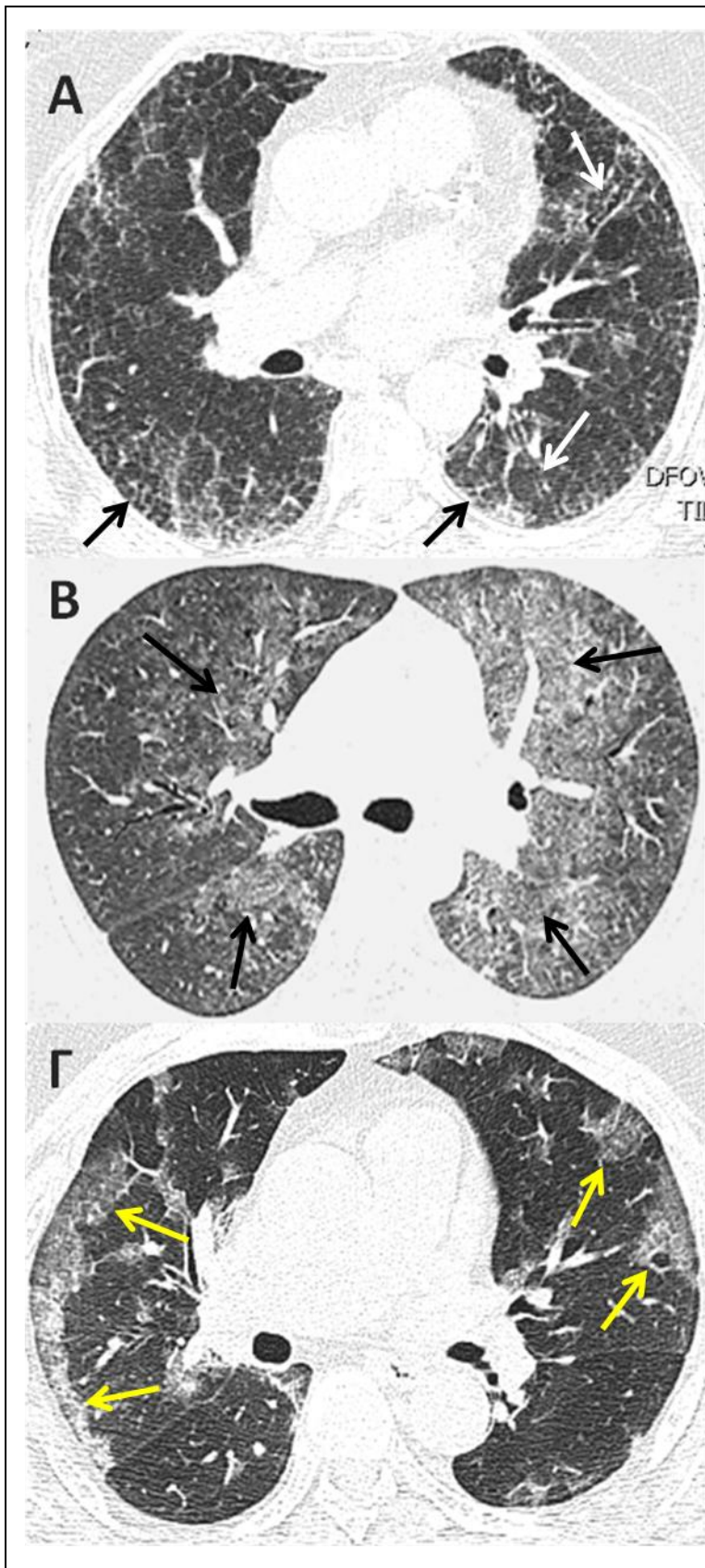
Επιπρόσθετα απεικονιστικά ευρήματα στις εισπνευστικές λήψεις της HRCT ήταν οι κυλινδρικές βρογχεκτασίες σε 21 (53%), βρογχιολεκτασίες σε 11 (28%) και πάχυνση του

τοιχώματος τμηματικών και υποτμηματικών βρόγχων σε 23 ασθενείς (57.5%) (Εικόνα 17, Πίνακας 3).



Εικόνα 17. Ασθενείς ομάδας μελέτης χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί). Α και Β: Κυλινδρικές βρογχεκτασίες (λευκά βέλη) και βρογχιολεκτασίες (κίτρινα βέλη). Γ και Δ: Βρογχιολεκτασίες (κίτρινο βέλος) και πάχυνση τοιχώματος βρόγχων (λευκά βέλη).

Στην ομάδα ελέγχου με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD, n=44), πρότυπο συνήθους διάμεσης πνευμονίτιδας (UIP) ανιχνεύθηκε σε 13 ασθενείς (29 %), μη ειδικής διάμεσης πνευμονίτιδας (NSIP) σε 16 (35,5 %) και πρότυπο οργανοποιού πνευμονίτιδας (OP) σε 1 ασθενή (2,2 %) (Εικόνα 18).



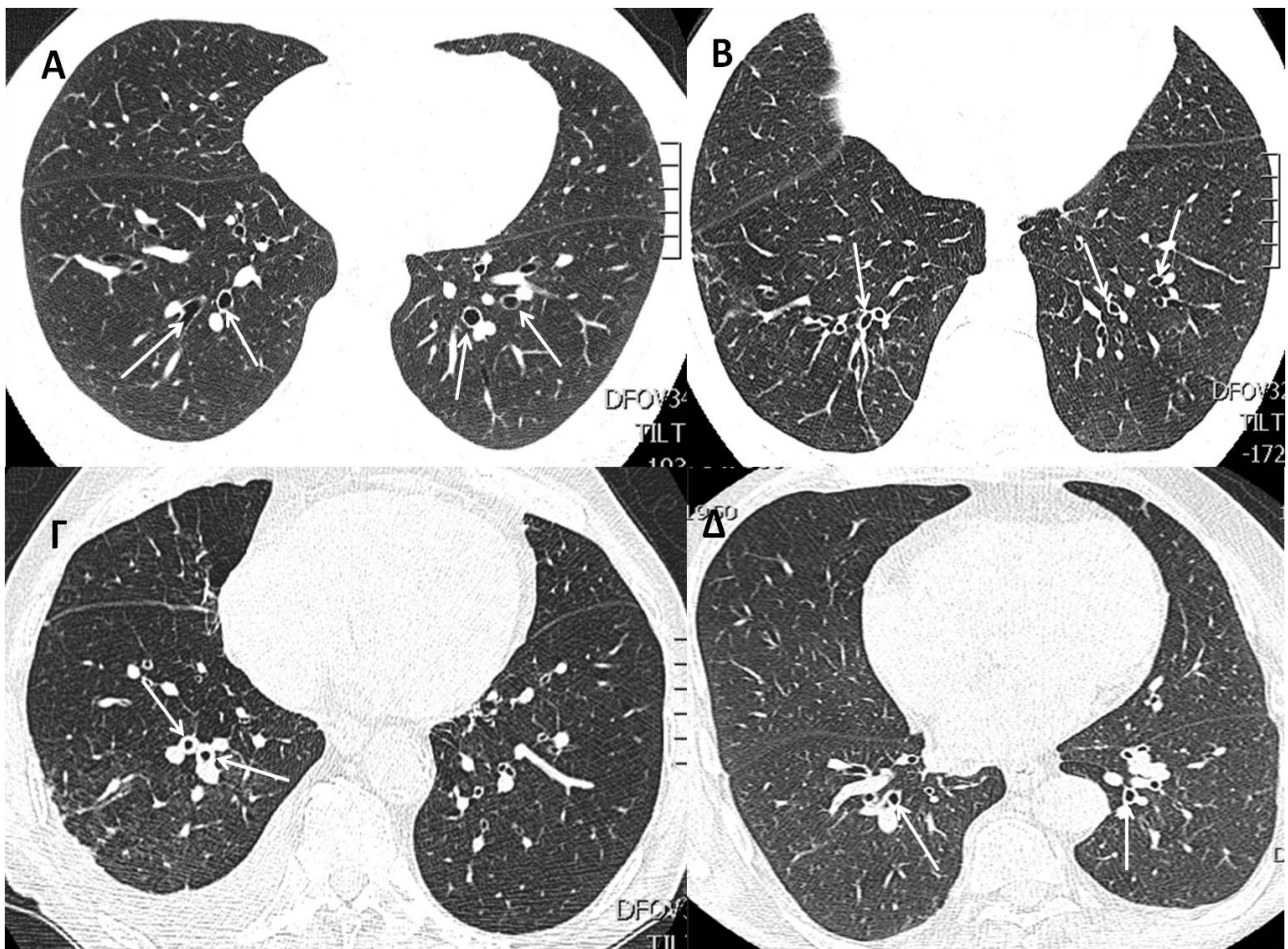
Εικόνα 18. Ασθενείς ομάδας ελέγχου με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD).

A. Πρότυπο UIP, με εικόνα πάχυνσης του διάμεσου πνευμονικού δικτύου, περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" (μαύρα βέλη) και βρογχεκτασίες εξ έλξεως (λευκά βέλη).

B. πρότυπο NSIP, με συρρέουσες περιοχές πυκνότητας γαλακτογρόου υάλου, ως επί προσβολής του διάμεσου ενδολοβιδιακού δικτύου (μαύρα βέλη).

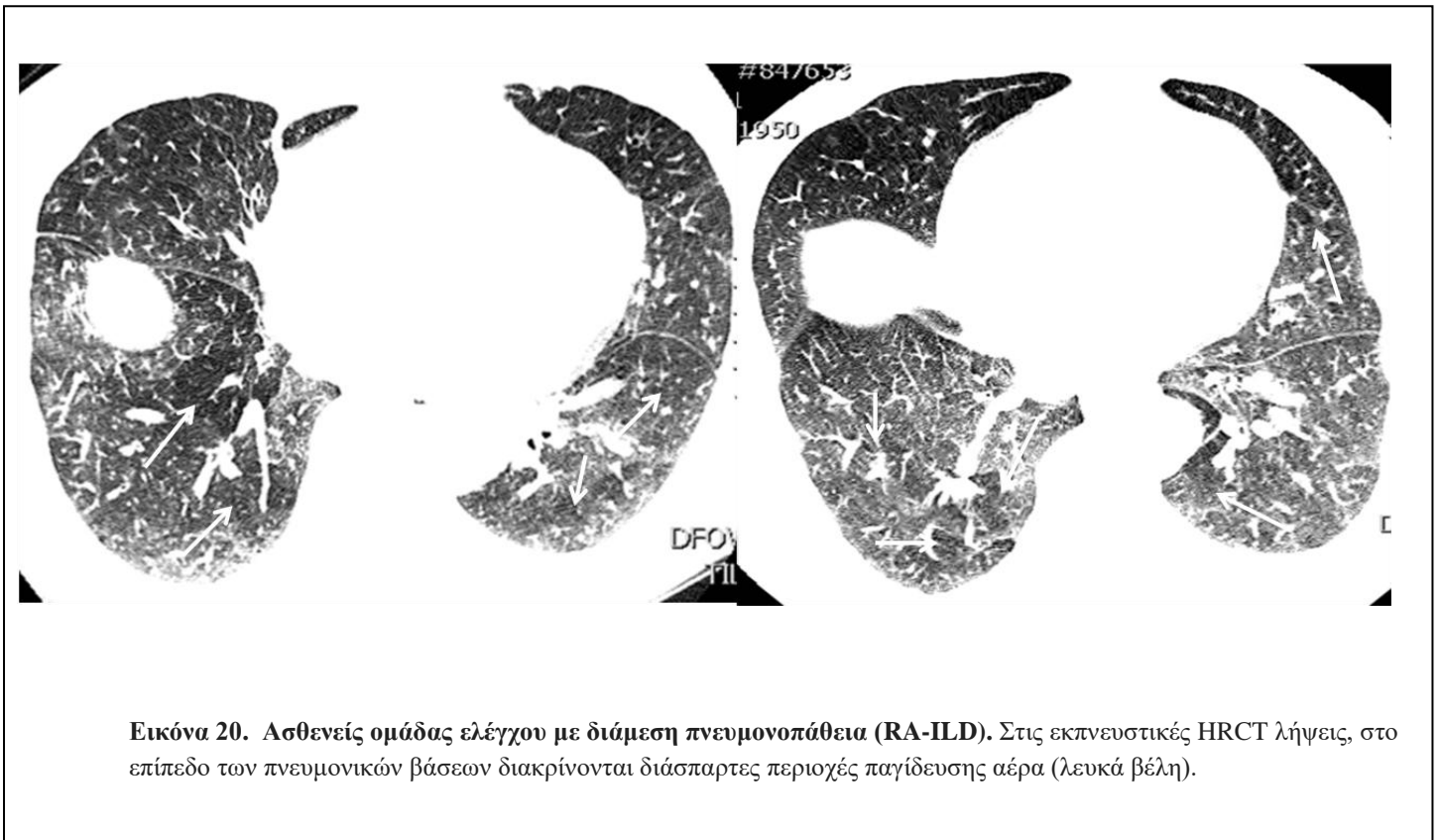
Γ. πρότυπο OP, με πυκνωτικές περιοχές, ανάμεικτες με περιοχές γαλακτογρόου υάλου σε περιφερική θέση (κίτρινα βέλη).

Επιπρόσθετα απεικονιστικά ευρήματα τα οποία κατεγράφησαν στις εισπνευστικές λήψεις της HRCT θώρακος στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου με διάμεση πνευμονοπάθεια ήταν περιοχές με δικτυωτό πρότυπο σε 33 ασθενείς (75%), περιοχές πυκνότητας "γαλακτογρόου υάλου" σε 16 (44%), περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" σε 13 (30%), πνευμονικοί όζοι σε 14 (32%), κυλινδρικές βρογχεκτασίες σε 26 (59%), βρογχιολεκτασίες σε 21 (48%) και πάχυνση του τοιχώματος τμηματικών και υποτμηματικών βρόγχων σε 20 ασθενείς (45%) (Εικόνα 19 Πίνακας 3).



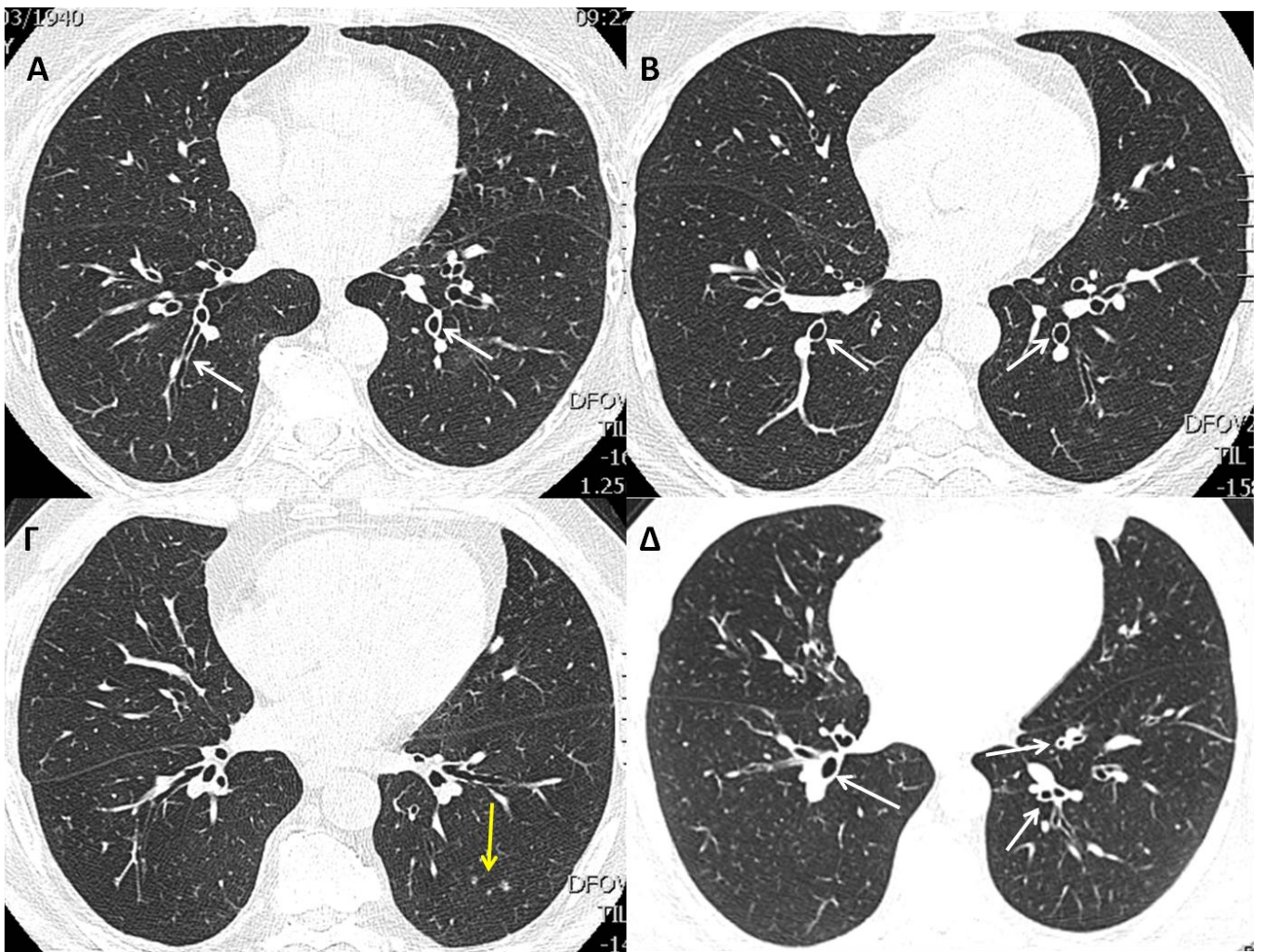
Εικόνα 19. Ασθενείς ομάδας ελέγχου με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD). Α και Β: Κυλινδρικές βρογχεκτασίες, διάσπαρτες σε αμφότερα τα κάτω πνευμονικά πεδία (λευκά βέλη). Γ και Δ: Πάχυνση του τοιχώματος τμηματικών και υποτμηματικών βρόγχων σε αμφότερα τα κάτω πνευμονικά πεδία (λευκά βέλη).

Σε εκπνευστικές εικόνες σάρωσης, περιοχές παγίδευσης αέρα κατεγράφησαν σε 19 ασθενείς (43%), δηλωτικό παθολογίας των μικρών αεραγωγών (Εικόνα 20). Στο σύνολό τους οι 19 παραπάνω ασθενείς παρουσίασαν παθολογικά χαμηλές τιμές MMEF75-25 τιμές στις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων (PFTs).



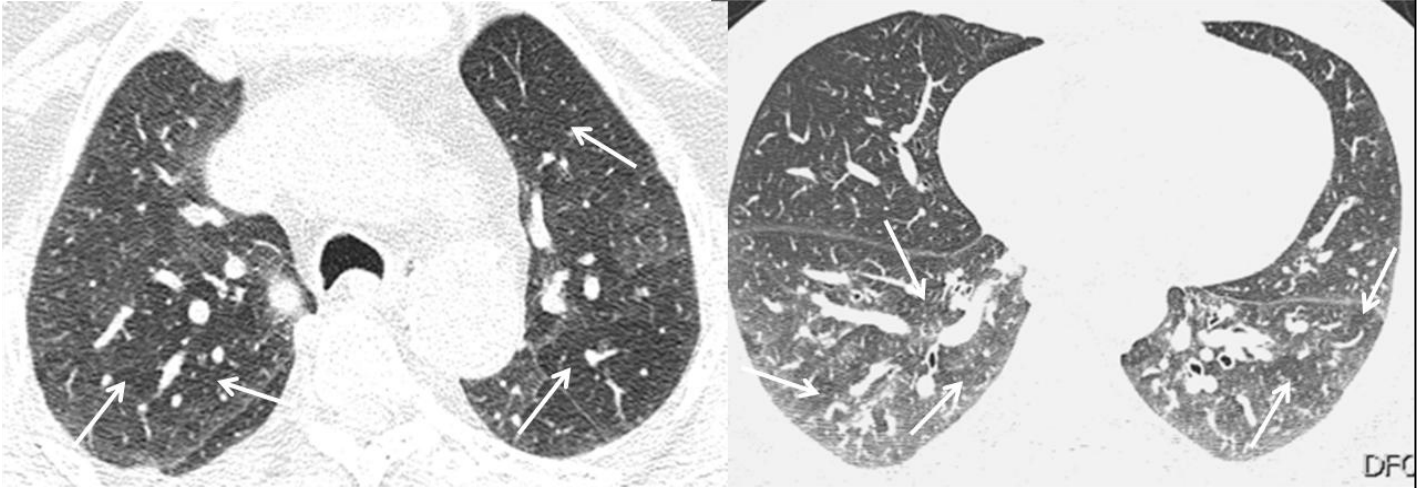
Εικόνα 20. Ασθενείς ομάδας ελέγχου με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD). Στις εκπνευστικές HRCT λήψεις, στο επίπεδο των πνευμονικών βάσεων διακρίνονται διάσπαρτες περιοχές παγίδευσης αέρα (λευκά βέλη).

Εκ της ομάδας ελέγχου χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί), στις εισπνευστικές λήψεις της HRCT, 18 ασθενείς παρουσίασαν πνευμονικούς όζους (41%), 27 (61%) βρογχεκτασίες, 27, 10 (23%) βρογχολεκτασίες και 24 (55%) πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων (Εικόνα 21).



Εικόνα 21. Ασθενείς ομάδας ελέγχου χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί). Α και Β. Κυλινδρικές βρογχεκτασίες με συνοδό ήπια πάχυνση του τοιχώματος των προσβεβλημένων βρόγχων (λευκά βέλη). Γ. Οζίδια στο παρέγχυμα του AP κάτω λοβού (κίτρινο βέλος). Δ. Πάχυνση τοιχώματος των βρόγχων (λευκά βέλη).

Στις εκπνευστικές λήψεις, 25 ασθενείς (57%) παρουσίασαν διάσπαρτες περιοχές παγίδευσης αέρα (Εικόνα 22).



Εικόνα 22. Ασθενείς ομάδας ελέγχου χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί). Εκπνευστικές λήψεις HRCT θώρακος. Σε αμφότερους τους ασθενείς σημειώνονται διάσπαρτες περιοχές παγίδευσης αέρα σε αμφότερες τις πνευμονικές βάσεις, δηλωτικό παθολογίας των μικρών αεραγωγών.

Μεταβολές ένα έτος μετά τη θεραπεία με αντι-TNF-α παράγοντες

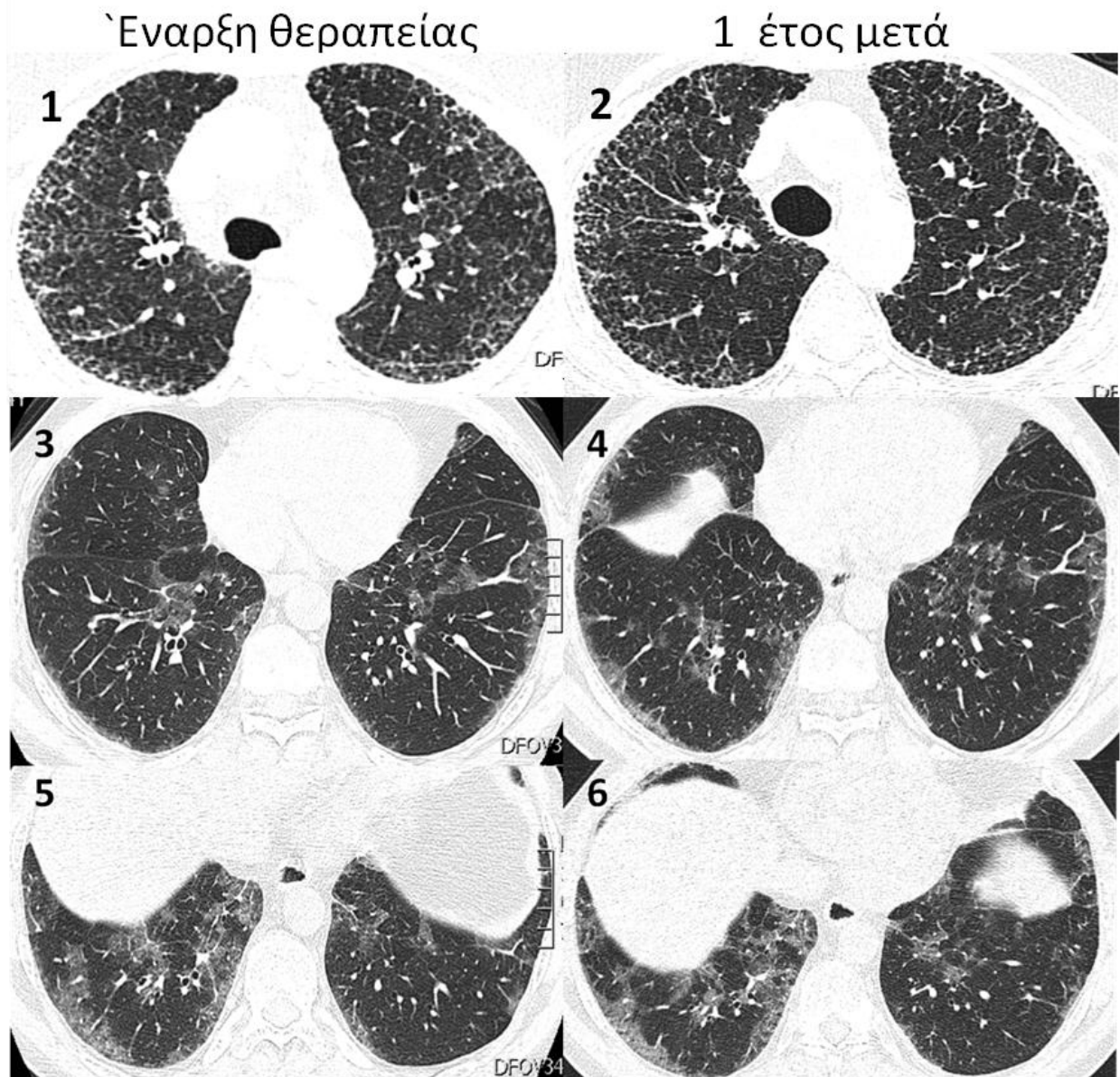
Κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας σημειώθηκαν οι παρακάτω πνευμονικές λοιμώξεις:

Στην ομάδα μελέτης υπό θεραπεία με αντι-TNF-α, 5/82 ασθενείς παρουσίασαν κλινικά σημεία και συμπτώματα λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού: 3 εξ' αυτών ανήκαν στην ομάδα των ασθενών με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD) και προσβλήθηκαν από πνευμονιόκοκκο (*Streptococcus pneumoniae*). Οι άλλοι δύο ανήκαν στην ομάδα των ασθενών χωρίς προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί) οι οποίοι παρουσίασαν ένας (1) λοίμωξη από *Legionella pneumophila* και ένας (1) λοίμωξη από *Listeria monocytogenes*.

Στην ομάδα ελέγχου 4/88 ασθενείς παρουσίασαν κλινικά σημεία και συμπτώματα ευκαιριακών λοιμώξεων: 3 εξ' αυτών ανήκαν στην ομάδα των ασθενών με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD) και προσβλήθηκαν από *Pneumocystis Jirovecii* και ένας που ανήκε στην ομάδα των ασθενών χωρίς προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί) από *Mycobacterium Avium intracellulare*. Όλες οι παραπάνω περιπτώσεις αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς χωρίς περαιτέρω επιπλοκές.

Τόσο στις ομάδες μελέτης όσο και στις ομάδες ελέγχου, δεν καταγράφηκε κανένα κρούσμα μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

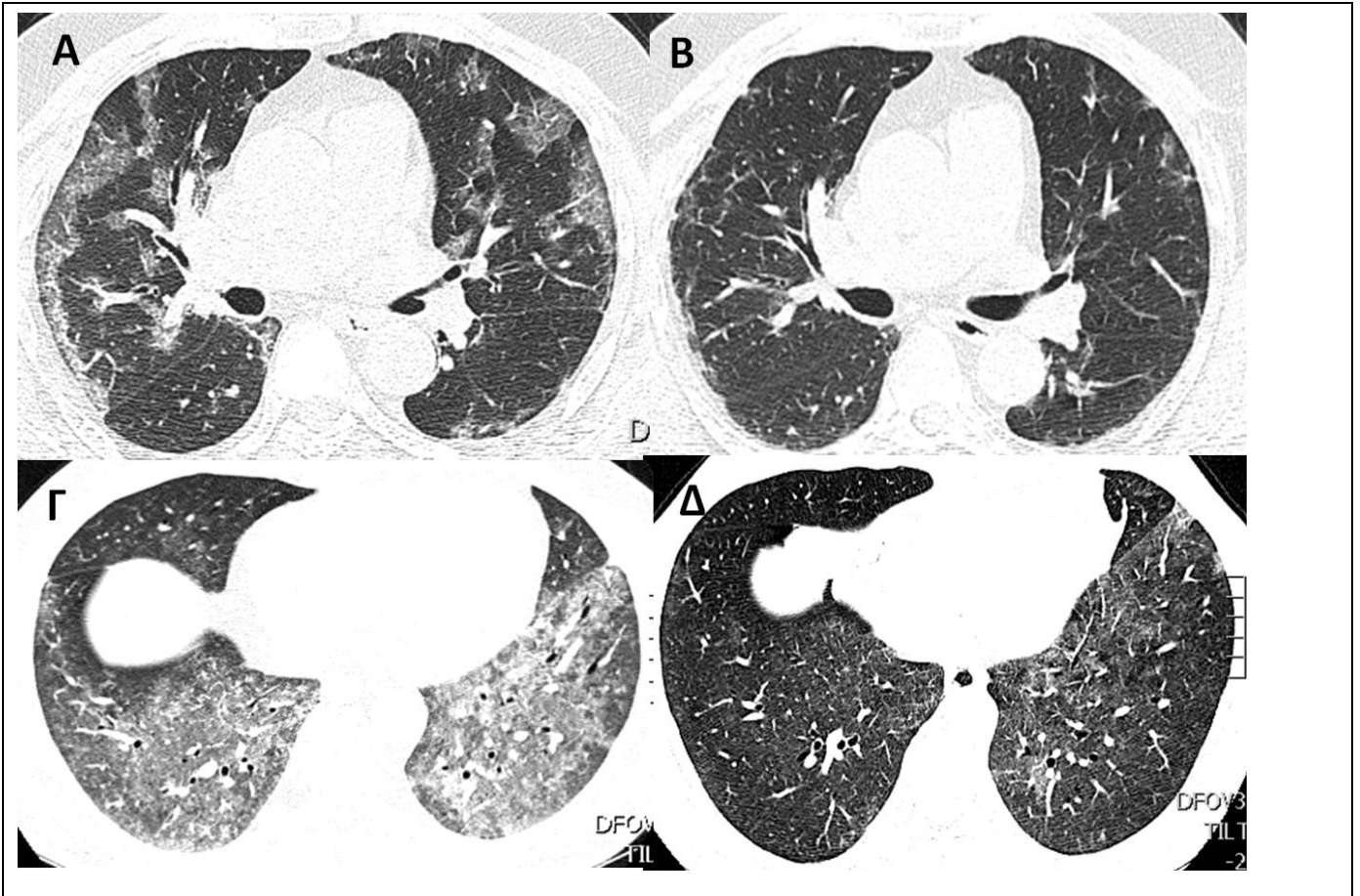
Στην ομάδα μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD), δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκταση της πνευμονικής νόσου ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF-α παράγοντες (Εικόνα 23).



Εικόνα 23. Εισπνευστικές λήψεις HRCT θώρακος ασθενών ομάδας μελέτης με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD), αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF-α (αριστερή στήλη) και ίδιων ασθενών στο ίδιο επίπεδο 1 έτος αργότερα (δεξιά στήλη). 1, 2: Πρότυπο UIP. 3, 4: πρότυπο NSIP. 5, 6: πρότυπο OP. Δεν καταγράφηκε ουσιαστική μεταβολή της έκτασης των βλαβών διάμεσης πνευμονοπάθειας.

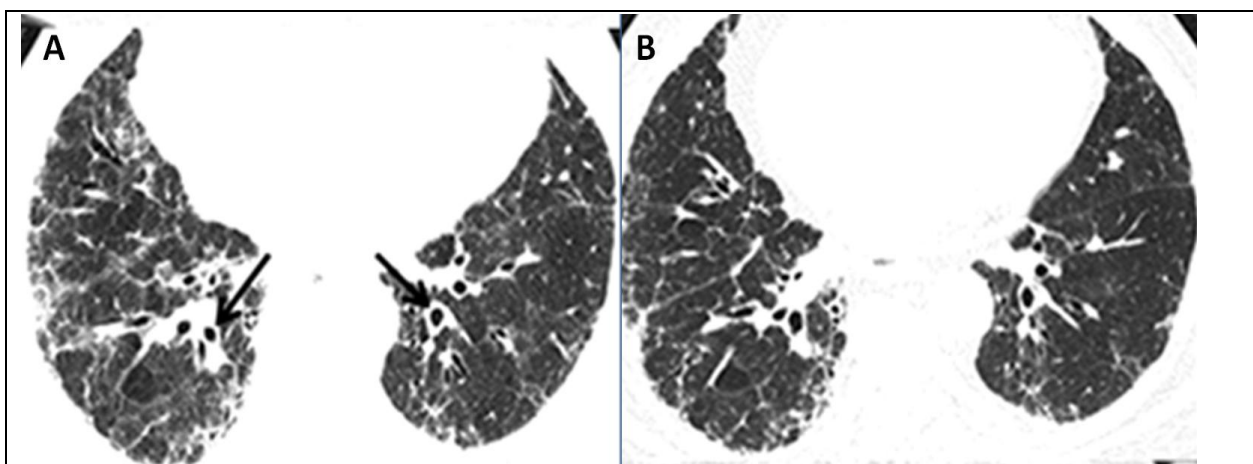
Σε 4 ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια, εκ των οποίων οι 2 έφεραν πρότυπο NSIP και οι άλλοι 2 πρότυπο OP, σημειώθηκε βελτίωση των ευρημάτων ένα έτος μετά τη θεραπεία, με

μείωση της έκτασης της διάμεσης πνευμονοπάθειας. Λόγω του περιορισμένου αριθμού των ασθενών, το αποτέλεσμα δεν επηρέασε το σύνολο των ασθενών της ομάδας και δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικό (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Εισπνευστικές λήψεις HRCT θώρακος ασθενών ομάδας μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD). Α) Ασθενής με πρότυπο OP κατά την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF- α , παρουσίασε Β) μείωση της έκτασης των πυκνωτικών περιοχών και συνεπώς της διάμεσης πνευμονοπάθειας ένα έτος μετά. Γ. Ασθενής με πρότυπο NSIP κατά την έναρξη της θεραπείας, με μείωση της έκτασης των περιοχών πυκνότητας "γαλακτογρόου" ένα έτος μετά Δ).

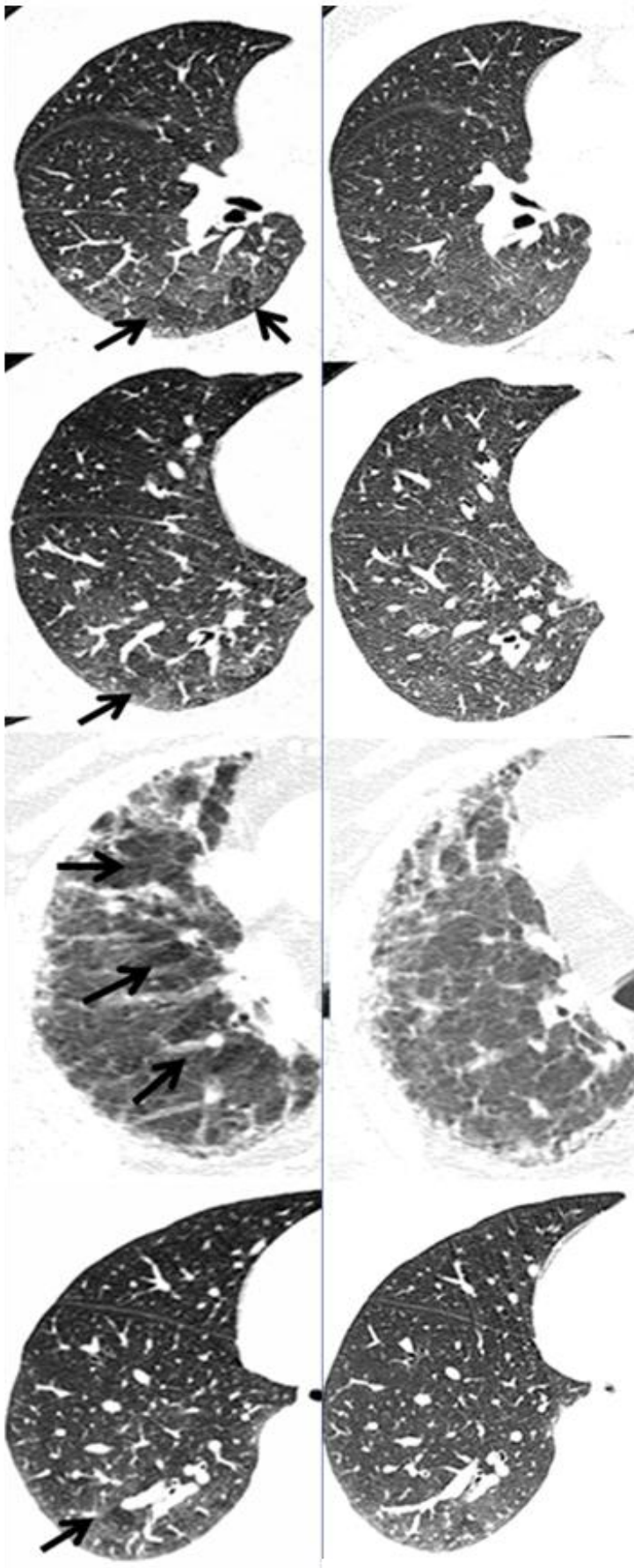
Αντιθέτως, συνολικά στους ασθενείς της ομάδας αυτής, υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων (Πίνακας 3, Εικόνα 25).



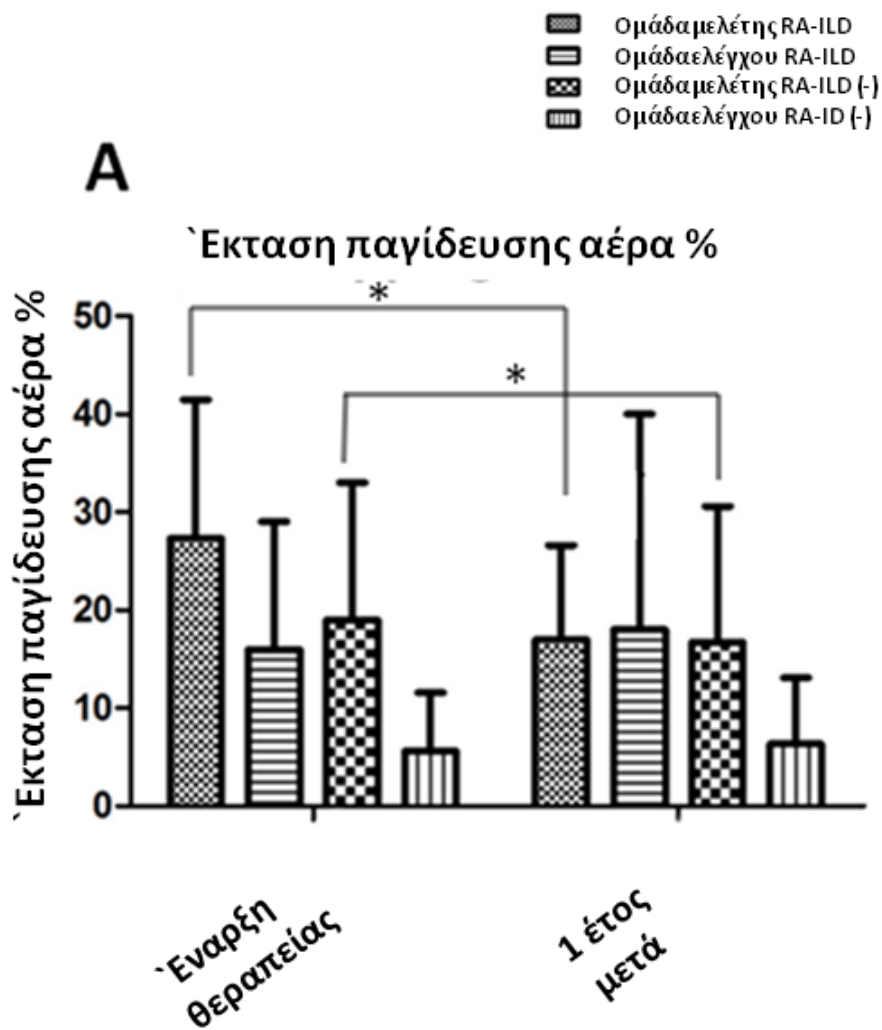
Εικόνα 25. Εισπνευστική λήψη HRCT θώρακος ασθενούς εκ της ομάδας μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD) και πρότυπο UIP, A) κατά την έναρξη της θεραπείας όπου παρατηρείται πάχυνση του τοιχώματος βρόγχων σε αμφοτέρωτα τα κάτω πνευμονικά πεδία (μαύρα βέλη). B) Ένα έτος μετά τη θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντες, παρατηρείται σημαντική μείωση της πάχυνσης των βρογχικών τοιχωμάτων.

Στις εκπνευστικές λήψεις, ένα έτος μετά τη λήψη θεραπείας, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση της έκτασης της παγίδευσης αέρα (Εικόνα 26, Πίνακας 3, Διάγραμμα 1).

Έναρξη θεραπείας 1 έτος μετά



Εικόνα 26. Εκπνευστικές λήψεις HRCT θώρακος ασθενών ομάδας μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD). Στην αριστερή λωρίδα απεικονίζονται εκπνευστικές HRCT λήψεις, όπου καταγράφονται περιοχές παγίδευσης αέρα (μαύρα βέλη). Στη δεξιά λωρίδα παραθέτονται οι αντίστοιχες εκπνευστικές τομές των ασθενών, ένα έτος μετά τη θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντες, όπου εμφανώς καταγράφεται η μείωση της έκτασης των περιοχών παγίδευσης αέρα.

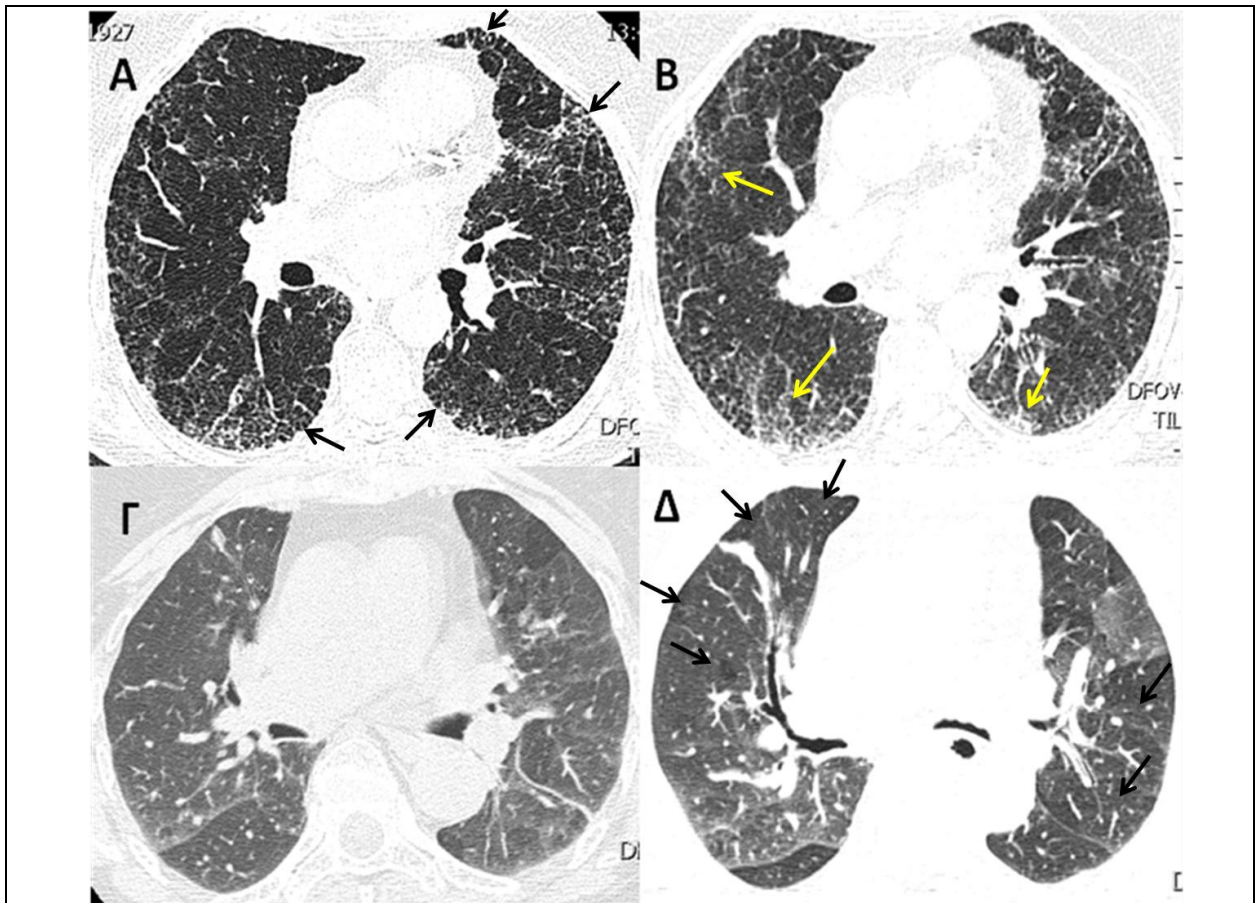


Διάγραμμα 1. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της έκτασης παγίδευσης αέρα, στην ομάδα μελέτης 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF-α παράγοντες.

Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν μείωση της έκτασης παγίδευσης αέρα σημείωσαν στατιστικά σημαντική αύξηση του MMEF75-25 καθώς και μειωμένες τιμές του RV και RV/TLC, προς το φυσιολογικό εύρος (Πίνακας 4).

Παράλληλα, στην ομάδα μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD), τα επίπεδα των anti-CCP αντισωμάτων στο περιφερικό αίμα βρέθηκαν σημαντικά μειωμένα 1 έτος μετά, συγκριτικά με τις μετρήσεις κατά την έναρξη της θεραπείας (Πίνακας 4).

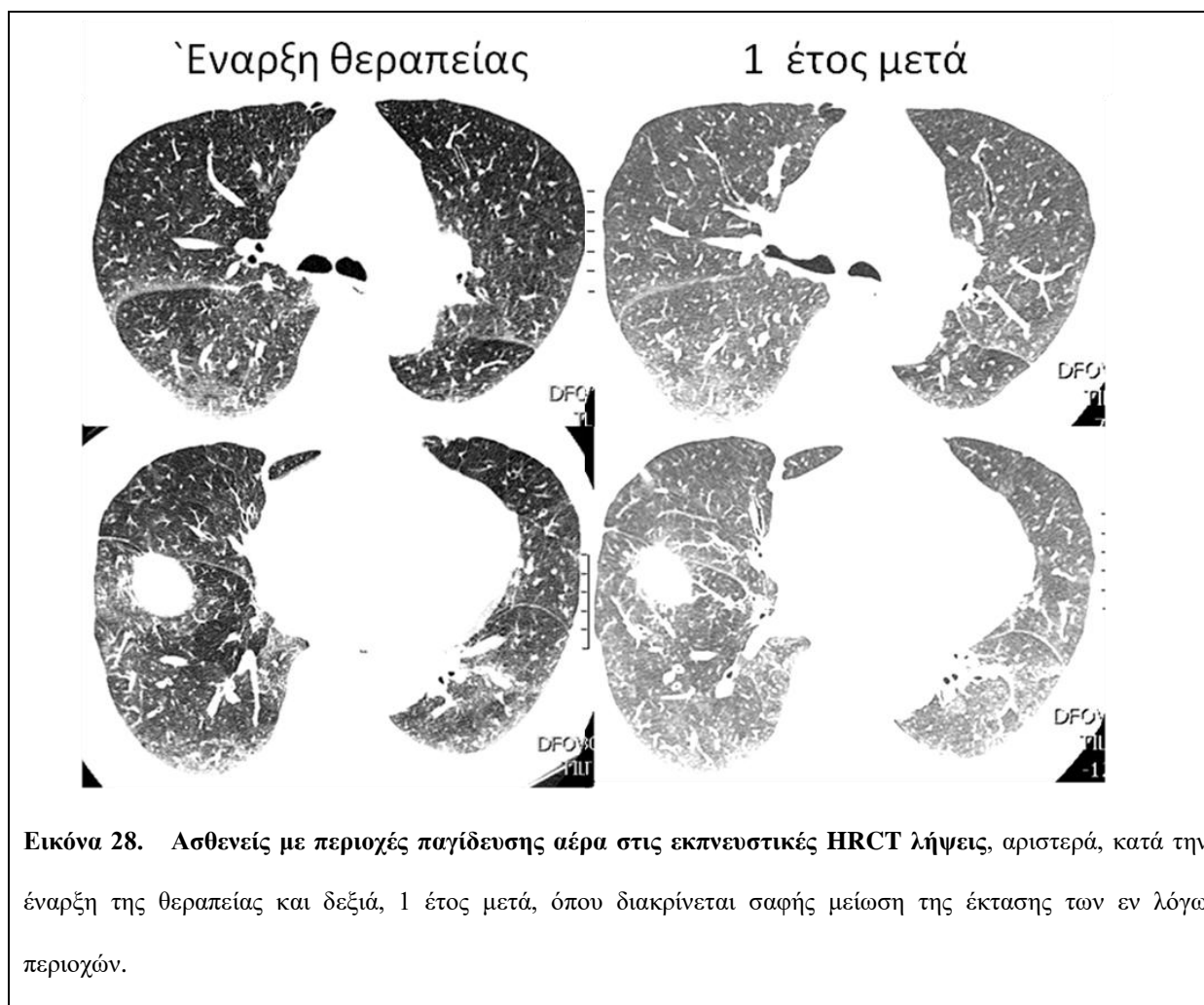
Στην ομάδα ελέγχου με προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD θετικοί), καταγράφηκε σε ορισμένους ασθενείς μικρή αύξηση της έκτασης της διάμεσης πνευμονοπάθειας, καθώς επίσης και αύξηση της έκτασης παγίδευσης αέρα, αμφότερες ωστόσο στατιστικά ασήμαντες (Πίνακας 3, Εικόνα 27).



Εικόνα 27. Α) Ασθενής με πρότυπο UIP, 1 έτος μετά την έναρξη θεραπείας Β) παρουσίασε επιδείνωση της διάμεσης πνευμονοπάθειας, με αύξηση της έκτασης των περιοχών "δίκτην μελικηρήθρας" (μαύρα βέλη), και των περιοχών πυκνότητας "γαλακτογρόου υάλου" (κίτρινα βέλη). Γ) Ασθενής με περιοχές παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές HRCT λήψεις, οι οποίες παρουσίασαν επιδείνωση με αύξηση της έκτασής τους, Δ) ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας (μαύρα βέλη υποδεικνύουν νεοεμφανιζόμενες περιοχές παγίδευσης αέρα, είτε αύξηση της έκτασης προϋπαρχουσών περιοχών.

Οι παραπάνω ασθενείς παρουσίασαν επίσης στατιστικά μη σημαντική μείωση του MMEF75-25 και αύξηση του RV και RV/TLC.

Στην ομάδα μελέτης χωρίς προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί), καταγράφηκε μια σημαντική μείωση της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων αλλά και της έκτασης παγίδευσης αέρα (Εικόνα 28).



Εικόνα 28. Ασθενείς με περιοχές παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές HRCT λήψεις, αριστερά, κατά την έναρξη της θεραπείας και δεξιά, 1 έτος μετά, όπου διακρίνεται σαφής μείωση της έκτασης των εν λόγω περιοχών.

Στις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων, ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς που παρουσίασαν μείωση της έκτασης παγίδευσης αέρα, έφεραν παράλληλα και σημαντική μείωση των τιμών του RV και ο λόγος RV/TLC, καθώς και αύξηση του MMEF75-25 προς τις φυσιολογικές τιμές.

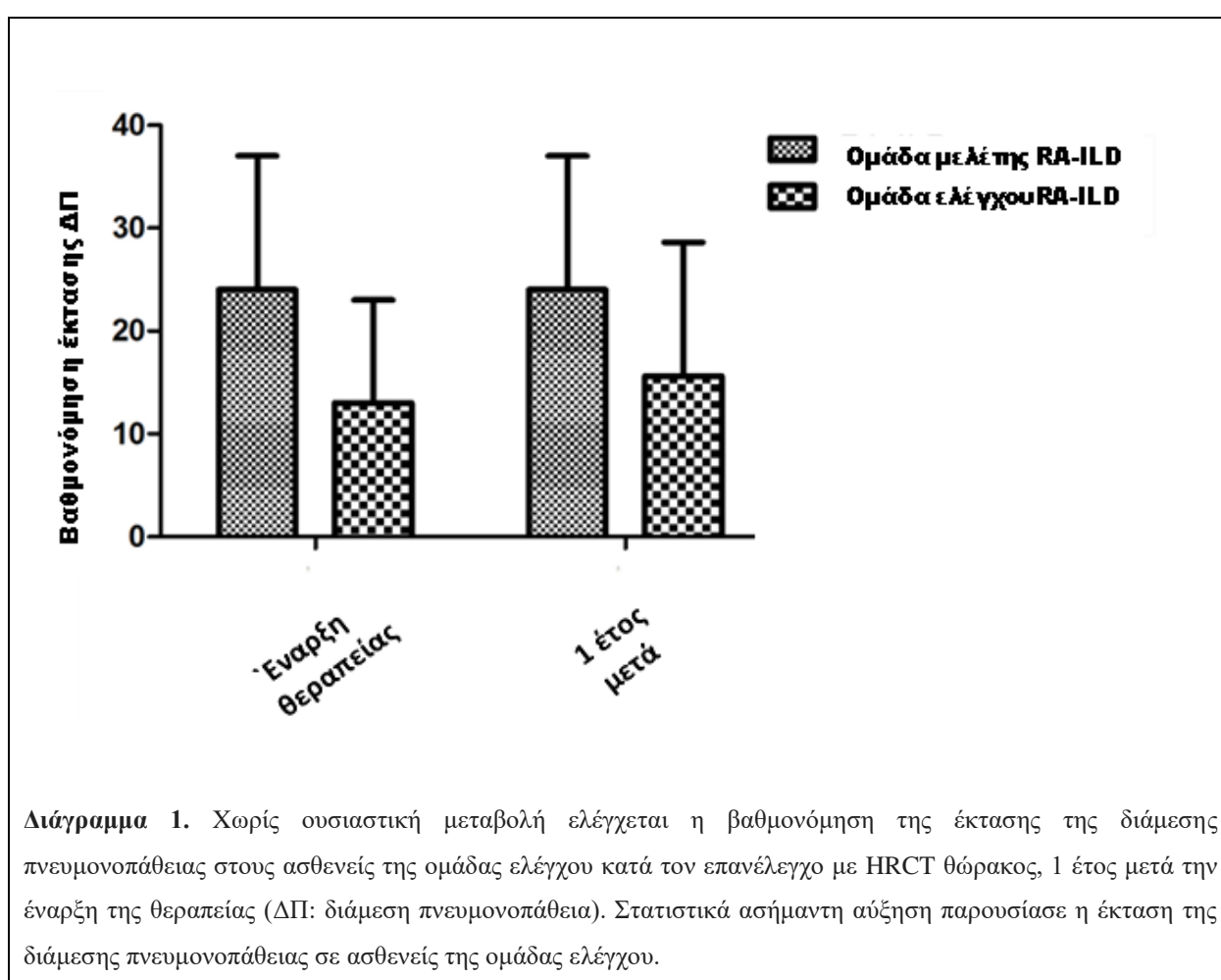
Δεν υπήρξε καμία σημαντική μεταβολή στην έκταση των λοιπών ευρημάτων στις εισπνευστικές σαρώσεις της HRCT. Παράλληλα, υπογραμμίζεται ότι δεν καταγράφηκε σε κανέναν ασθενή της ομάδας αυτής εμφάνιση απεικονιστικών ευρημάτων συμβατών διάχυτης διάμεσης πνευμονοπάθειας (Πίνακας 3).

Στην **ομάδα ελέγχου χωρίς προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί)** καταγράφηκε μια ασήμαντη αύξηση της έκτασης της παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές σαρώσεις της HRCT. Όσον αφορά τις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων ο RV και λόγος RV/TLC αυξήθηκε ελαφρά, ενώ οι τιμές MMEF75-25 μειώθηκαν περαιτέρω, μεταβολές οι οποίες ήταν στατιστικά ασήμαντες (Πίνακας 4). Κανένας ασθενής σε αυτή την ομάδα δεν ανέπτυξε ευρήματα διάχυτης διάμεσης πνευμονοπάθειας.

Ο δείκτης DAS 28 βρέθηκε σημαντικά μειωμένος σε αμφότερες τις ομάδες μελέτης (με και χωρίς προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια) (Πίνακας 4). Καμία σημαντική συσχέτιση δεν διαπιστώθηκε μεταξύ των τιμών του MMEF75-25 και του RV ή του λόγου RV/TLC, αντίστοιχα, σε όλες τις ομάδες (Πίνακας 4).

Συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μεταξύ των ομάδων μελέτης και των ομάδων ελέγχου.

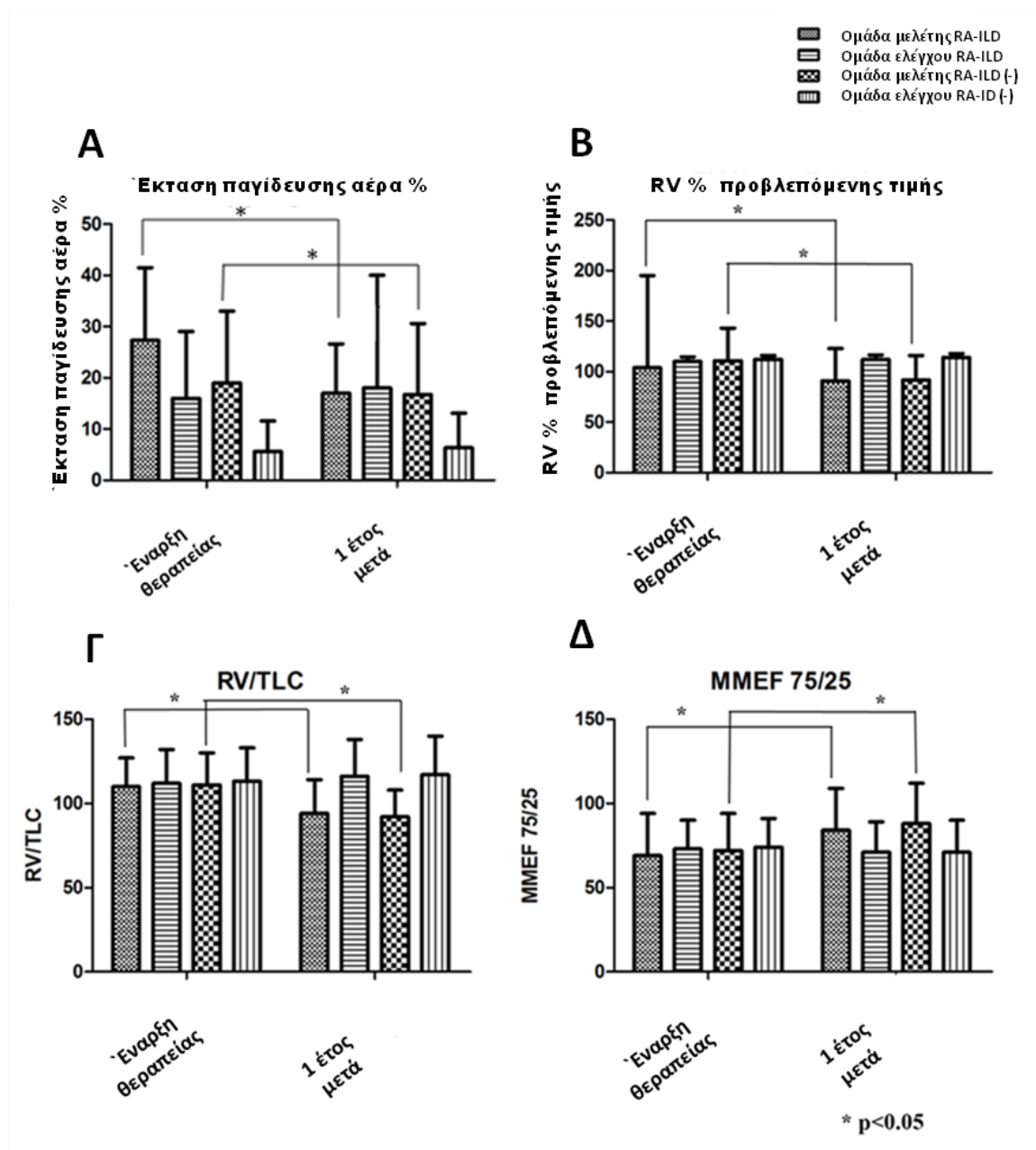
Ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF-α παράγοντες, δεν σημειώθηκε ουσιαστική μεταβολή στη βαθμονόμηση (scoring) της έκτασης των ευρημάτων διάμεσης πνευμονοπάθειας στους ασθενείς της **ομάδας μελέτης**. Αντιθέτως, στους ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια της **ομάδας ελέγχου**, παρατηρήθηκε, αν και στατιστικά ασήμαντη, μικρού βαθμού επιδείνωση στη βαθμονόμηση της έκτασης των ανάλογων ευρημάτων (Διάγραμμα 1).



Τόσο στους ασθενείς της ομάδα μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD, όσο και στους ασθενείς της ομάδας μελέτης χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί), 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF-α παράγοντες, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της έκτασης παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές HRCT λήψεις. Όσον

αφορά σε αμφότερες τις ομάδες ελέγχου, δεν παρατηρήθηκε ανάλογη μείωση, αντιθέτως σημειώθηκε μικρού βαθμού αύξηση της έκτασης παγίδευσης αέρα σε ολίγους ασθενείς, μεταβολή η οποία δεν αποδείχθηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική (Διάγραμμα 2, Α).

Σε αμφότερες τις **ομάδες μελέτης**, 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF-α παράγοντες, στις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων καταγράφηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών των παραμέτρων RV, RV/TLC και αντίστοιχα αύξηση των τιμών της MMEF₇₅₋₂₅ προς τις φυσιολογικές προβλεπόμενες τιμές (Διάγραμμα 2, Β,Γ,Δ). Σε αμφότερες τις ομάδες ελέγχου, αντιθέτως σημειώθηκε μία αύξηση των τιμών των RV και RV/TLC, καθώς και μείωση των τιμών της MMEF_{75-25, τιμές} μεταβολές οι οποίες ωστόσο δεν αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές (Διάγραμμα 2, Β,Γ,Δ).



Διάγραμμα 2. Ένα έτος μετά την έναρξη της θεραπείας με anti-TNF- α παράγοντες, σημειώθηκε A) στατιστικά σημαντική μείωση της έκτασης παγίδευσης αέρα σε αμφότερες τις ομάδες μελέτης. Αντιθέτως, στις ομάδες ελέγχου παρατηρήθηκε αύξηση της έκτασης παγίδευσης αέρα, αν και μη στατιστικά σημαντική. Στον επανέλεγχο, επίσης μονάχα σε αμφότερες τις ομάδες μελέτης B) ο RV και Γ) ο λόγος RV/TLC μειώθηκαν και αντίστοιχα οι τιμές της Δ) MMEF₇₅₋₂₅ αυξήθηκαν σημαντικά προς τις φυσιολογικές τιμές.* $P < 0.05$ στατιστικά σημαντικό.

Συσχετίσεις μεταξύ παγίδευσης αέρα, πάχυνσης τοιχώματος βρόγχων και παραμέτρους των λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων

Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις σημειώθηκαν μεταξύ της έκτασης παγίδευσης αέρα, της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων και των λειτουργικών δοκιμασιών των πνευμόνων. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν σημαντικές συσχετίσεις σε όλες τις ομάδες μελέτης και ελέγχου, μεταξύ της έκτασης παγίδευσης αέρα (%), με τον υπολειπόμενο πνευμονικό όγκο RV, με το λόγο RV/TLC, καθώς και με το $MMEF_{75-25}$. Σημαντική συσχέτιση σημειώθηκε επίσης σε όλες τις ομάδες, μεταξύ της παρουσίας περιοχών παγίδευσης αέρα, αλλά και την έκταση αυτών (%), με την πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων. Τα παραπάνω ευρήματα αναλύονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5. Συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων (PFTs), της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων και της παγίδευσης αέρα σε αμφοτέρες τις ομάδες RA-ILD και RA-non ILD μελέτης και ελέγχου, κατά την έναρξη και 1 έτος μετά τη θεραπεία.

Συσχέτιση	Ομάδα μελέτης RA-ILD		Ομάδα μελέτης RA-ILD (-)		Ομάδα ελέγχου RA-ILD		Ομάδα ελέγχου RA-ILD (-)	
	Έναρξη	1 έτος μετά	Έναρξη	1 έτος μετά	Έναρξη	1 έτος μετά	Έναρξη	1 έτος μετά
RV vs AT %	$r^2=0.3135$, $p=0.0034$	$r^2=0.3135$, $p=0.0034$	$r^2=0.3236$, $p=0.0392$	$r^2=0.3132$, $p=0.052$	$r^2=0.3132$, $p=0.0033$	$r^2=0.3132$, $p=0.0033$	$r^2=0.3234$, $p=0.0392$	$r^2=0.3133$, $p=0.0534$
RV vs MMEF75/25	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ
RV/TLC vs AT %	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$
RV/TLC vs MMEF75/25	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ	ΜΣ
MMEF75/25 vs AT %	-0.324/0.105 $p=0.0360$	-0.324/0.105 $p=0.0360$	-0.35/0.125 $p=0.0216$	-0.35/0.125 $p=0.0216$	-0.395/0.104 $p<0.05$	-0.395/0.104 $p<0.05$	-0.248/0.122 $p<0.05$	-0.248/0.124 $p<0.05$
Πάχυνση τοιχώματος βρόγχων vs AT	$r^2=0.3137$, $p=0.0036$	$r^2=0.3137$, $p=0.0036$	$r^2=0.1920$, $p=0.0059$	$r^2=0.7286$, $p<0.0001$	$r^2=0.3136$, $p=0.0034$	$r^2=0.3136$, $p=0.0034$	$r^2=0.1921$, $p=0.0059$	$r^2=0.7283$, $p<0.0001$
Πάχυνση τοιχώματος βρόγχων vs AT %	$r^2=0.2413$, $p=0.0126$	$r^2=0.2356$, $p=0.0139$	$r^2=0.3586$, $p<0.0001$	$r^2=0.3592$, $p<0.0001$	$r^2=0.2413$, $p=0.0126$	$r^2=0.2356$, $p=0.0139$	$r^2=0.3586$, $p<0.0001$	$r^2=0.3592$, $p<0.0001$

ΜΣ: μη σημαντική συσχέτιση, AT:παρουσία παγίδευσης αέρα, AT %: έκταση παγίδευσης αέρα, $p<0.05$: στατιστικά σημαντική συσχέτιση

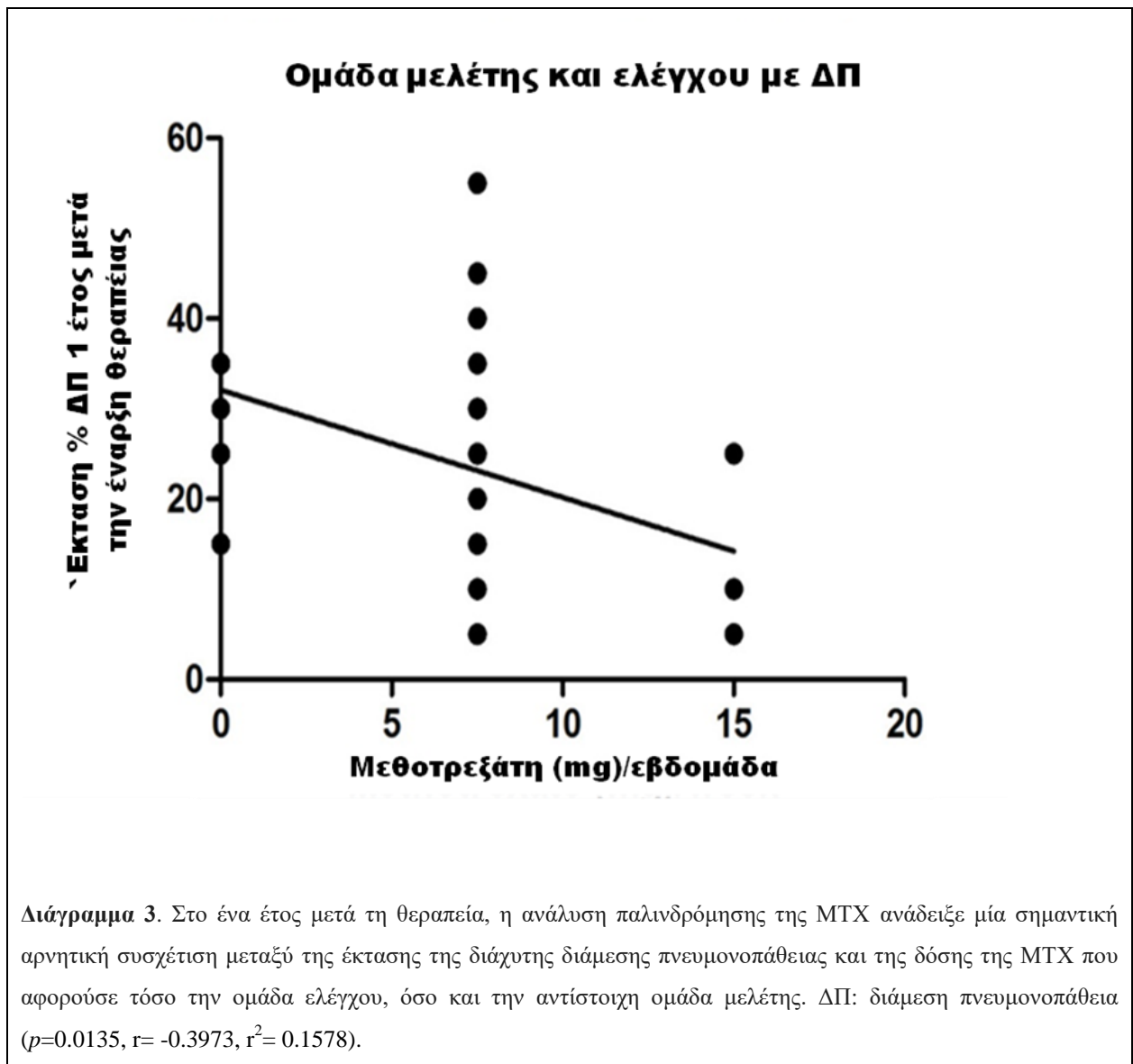
Ανάλυση παλινδρόμησης για τη χρήση της Μεθοτρεξάτης

Προκειμένου να καθορισθεί ο σαφής ρόλος των αντι-TNF-α παραγόντων σε αυτή τη μελέτη πραγματοποιήσαμε μια λεπτομερή ανάλυση παλινδρόμησης των επιπτώσεων της Μεθοτρεξάτης (MTX) στα αποτελέσματα. Για το σκοπό αυτό ελέγξαμε κατά πόσο η χρήση της MTX (δόση σε mg) θα μπορούσε να επηρεάσει οποιαδήποτε από τις δοκιμαζόμενες παραμέτρους (τιμές παραμέτρων λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων, ευρήματα εισπνευστικών και εκπνευστικών σαρώσεων HRCT) μεταξύ των ομάδων μελέτης και ελέγχου.

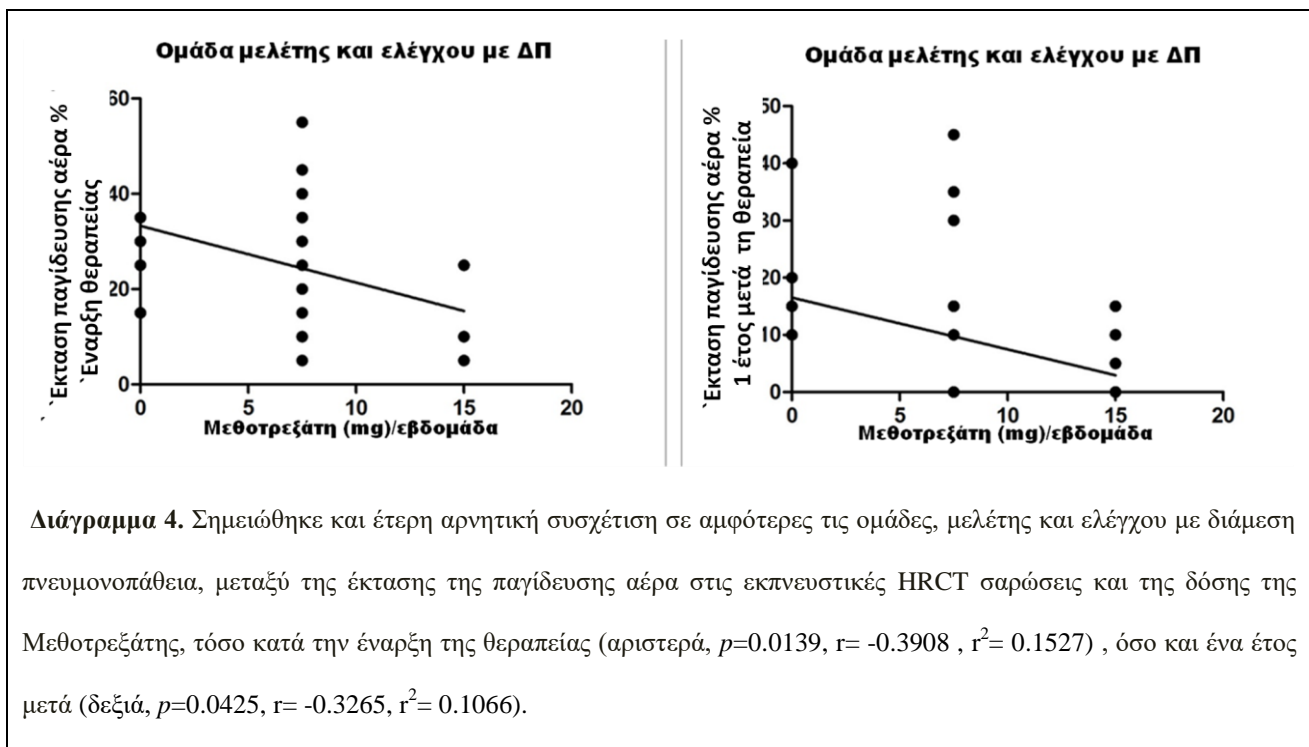
Κανένας ασθενής στις ομάδες μελέτης ελέγχου δεν παρουσίασε πνευμονίτιδα σχετιζόμενη με τη χρήση μεθοτρεξάτης, ούτε επιδείνωση της προηγηθείσας διάμεσης πνευμονοπάθειας που να σχετίζεται με τη χρήση της MTX. Η παλινδρομική ανάλυση ανέδειξε ότι δεν υπήρξε καμία συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της HRCT αλλά και των λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων και την χρήση MTX στην ομάδα ελέγχου χωρίς προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί), συμπεριλαμβανομένης της υποομάδας που έλαβε μονάχα MTX, αλλά και της υποομάδας υπό υδροξυχλωροκινίνη σε συνδυασμό με MTX, καθώς και μεταξύ καθεμίας από τις παραπάνω υποομάδες και την ομάδα μελέτης χωρίς προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια (RA-ILD αρνητικοί). Αυτά τα αποτελέσματα της ανάλυσης παλινδρόμησης παρέμειναν αμετάβλητα τόσο κατά την έναρξη, όσο και κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας.

Στο ένα έτος μετά τη θεραπεία, η ανάλυση παλινδρόμησης της MTX ανάδειξε μία σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκτασης της διάχυτης διάμεσης πνευμονοπάθειας και της δόσης της MTX που αφορούσε την ομάδα ελέγχου με προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια (αμφότερες τις δύο υποομάδες, υπό μονάχα MTX και συνδυασμό

υδροξυλωροκινίνης με MTX), καθώς και την ομάδα μελέτης επίσης με προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια ($p = 0.0135$, $r = -0.3973$, $r^2 = 0.1578$) (Διάγραμμα 3).



Έτερη αρνητική συσχέτιση σημειώθηκε επίσης στους ασθενείς με προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια, τόσο στην ομάδα μελέτης όσο και στην ομάδα ελέγχου, μεταξύ της έκτασης παγίδευσης αέρα και τη δόση της MTX, τόσο κατά την έναρξη της θεραπείας ($p = 0,0139$, $r = -0,3908$, $r^2 = 0.1527$), όσο και ένα έτος μετά ($p = 0,0425$, $r = -0,3265$, $r^2 = 0.1066$), (Διάγραμμα 4).



Δείκτης CPI (Composite Physiologic Index)

Δεν υπήρξαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ των μετρήσεων του δείκτη CPI κατά την έναρξη της anti-TNF-α θεραπείας και ένα έτος μετά στους ασθενείς της ομάδας μελέτης με προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια. Αναφορικά με την ομάδα ελέγχου με προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια, καταγράφηκε μία μικρή και στατιστικά μη σημαντική αύξηση του δείκτη CPI. Καταγράφηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη CPI και της παρουσίας περιοχών "δίκην μελικηρήθρας" και περιοχών "γαλακτογρόου υάλου", σε αμφότερες τις ομάδες μελέτης και ελέγχου με προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια, τόσο κατά την έναρξη της θεραπείας όσο και ένα χρόνο μετά. Σχετικά με τις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων, σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη CPI και την προβλεπόμενη τιμή τόσο της FVC και της TLC, στους ασθενείς με προηγηθείσα πνευμονοπάθεια, τόσο στην ομάδα μελέτης όσο και στην ομάδα ελέγχου, κατά την έναρξη της θεραπείας, καθώς και ένα έτος μετά. Οι συσχετίσεις καταγράφονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Μεταβολές του δείκτη CPI και συσχετίσεις αυτού με τις περιοχές "δίκην μελικηρήθρας", τις περιοχές γαλακτογρόου υάλου, την FVC και την TLC στους RA-ILD της ομάδας μελέτης και ελέγχου, κατά την έναρξη και 1 έτος μετά τη θεραπεία

	Ομάδα μελέτης RA-ILD		Ομάδα ελέγχου RA-ILD	
	Έναρξη	1 έτος μετά	Έναρξη	1 έτος μετά
Εύρος του CPI	68.32+6.64	66.78+6.83	70.34+9.48	72.56+10.45
		$p1= M\Sigma$		$p2=M\Sigma$
CPI vs HONEYCOMBING	$r = +0.6270$ $r^2 = 0.3931$ $p = 0.0008$	$r = +0.5324$ $r^2 = 0.2835$ $p = 0.0061$	$r = +0.6334$ $r^2 = 0.3982$ $p = 0.0008$	$r = +0.5282$ $r^2 = 0.2893$ $p = 0.0062$
CPI vs GGOs	$r = +0.4002$ $r^2 = 0.1602$ $p = 0.0474$	$r = +0.3906$ $r^2 = 0.1503$ $p = 0.0544$	$r = +0.4232$ $r^2 = 0.2834$ $p = 0.0481$	$r = +0.4133$ $r^2 = 0.2832$ $p = 0.0543$
CPI vs FVC	$r = -0.4394$ $r^2 = 0.1931$ $p = 0.0280$	$r = -0.4293$ $r^2 = 0.1843$ $p = 0.0322$	$r = -0.4394$ $r^2 = 0.1931$ $p = 0.0280$	$r = -0.4286$ $r^2 = 0.1897$ $p = 0.0290$
CPI vs TLC	$r = -0.9800$ $r^2 = 0.9605$ $p < 0.0001$	$r = -0.9574$ $r^2 = 0.9167$ $p < 0.0001$	$r = -0.9678$ $r^2 = 0.9571$ $p < 0.0001$	$r = -0.9623$ $r^2 = 0.9142$ $p < 0.0001$

MΣ: μη σημαντική συσχέτιση, GGOs:περιοχές πυκνότητας γαλακτογρόου υάλου, $p < 0.05$: στατιστικά σημαντικό

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αιτιοπαθογένεια της διάμεσης πνευμονοπάθειας στη PA (RA-ILD) παραμένει ασαφής. Αν και η PA αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη πνευμονικής ίνωσης, μονάχα ένα μέρος των ασθενών αυτών αναπτύσσει διάμεση πνευμονοπάθεια. Φαίνεται ότι πολλαπλοί παράγοντες υπεισέρχονται στην ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας στους ασθενείς αυτούς, πέραν της ίδιας της νόσου, όπως περιβαλλοντικοί, αιματολογικοί, κλινικοί και θεραπευτικοί. Παράλληλα, δημογραφικοί παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας στη PA είναι η προχωρημένη ηλικία, το ανδρικό φύλλο το οποίο φαίνεται να προσβάλλεται συχνότερα, η μακροχρόνια υποκείμενη νόσος, καθώς και ο υψηλός βαθμός ενεργότητας αυτής [157-159].

Έχει σημειωθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ οροθετικότητας τόσο του ρευματοειδούς παράγοντα (RF), όσο και των κυκλικών κιτρουλλινικών αντισωμάτων (anti-CCP) με την ίνωση και την πιθανότητα ανάπτυξης διάμεσης πνευμονοπάθειας [63,117,159-163].

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι τόσο ο ρευματοειδής παράγοντας, όσο και αντισώματα anti-CCP, έχουν εντοπισθεί σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια, οι περισσότεροι εξ αυτών καπνιστές, χωρίς κλινική ένδειξη υπάρχουσας είτε επικείμενης ρευματοειδούς αρθρίτιδας [85,164]. Τα ως άνω ευρήματα έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι το υψηλό ποσοστό κιτρουλλινοποίησης στον πνευμονικό ιστό οδηγεί στη σύνθεση αντισωμάτων anti-CCP, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν μία απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και εν συνεχεία παθολογία του πνευμονικού ιστού σε ασθενείς με PA, σε πρώιμη φάση της νόσου, ειδικά στους καπνιστές [63, 165-167].

Τα παραπάνω έρχονται σε συμφωνία με το σημαντικά υψηλότερο επίπεδο ορού των αντισωμάτων anti-CCP στους ασθενείς της ομάδας μελέτης με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια. Ένα έτος

μετά τη θεραπεία, τα επίπεδα των anti-CCP αντισωμάτων ορού μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια, ενώ δεν σημειώθηκε αντίστοιχη μείωση στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου με διάμεση πνευμονοπάθεια. Στην παρούσα μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα μελέτης με διάμεση πνευμονοπάθεια, σύμφωνα με τις παραμέτρους των λειτουργικών δοκιμασιών πνεύμονα και τους βιοδείκτες στο περιφερικό αίμα, κατά την έναρξη της αγωγής με anti-TNF-α παράγοντες ανήκαν σε ένα φλεγμονώδες στάδιο της πνευμονικής τους νόσου και αυτός είναι πιθανώς ο λόγος για τον οποίο οι anti-TNF-α παράγοντες φαίνεται να συνδέονται με τη σταθεροποίηση των απεικονιστικών ευρημάτων στην εισπνευστική HRCT και τη μείωση των επιπέδων των anti-CCP αντισωμάτων σε αυτή την ομάδα ασθενών. Χρειάζονται ωστόσο περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί η επίδραση της anti-TNF-α θεραπείας κατά την μη φλεγμονώδη δράση της πνευμονικής νόσου ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Σε αμφοτέρους τις ομάδες μελέτης, με και χωρίς προηγηθείσα διάμεση πνευμονοπάθεια, αντιστοίχως, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην έκταση της παγίδευσης αέρα, καθώς και στην πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, ένα έτος μετά την αγωγή με anti-TNF-α παράγοντες. Όλοι οι ασθενείς που παρουσίασαν μείωση της έκτασης της παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές λήψεις της HRCT ένα έτος μετά τη θεραπεία, σημείωσαν βελτίωση της MMEF75-25, του RV και του λόγου RV/TLC προς τα φυσιολογικά επίπεδα τιμών. Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι η στοχευμένη anti-TNF-α θεραπεία μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση ή ακόμη και τη βελτίωση της νόσου των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με PA, με ή χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια. Απ'όσο γνωρίζουμε και σύμφωνα με την διεθνή αγγλόφωνη βιβλιογραφία, η παρούσα μελέτη, μαζί με την δημοσιευμένη αναφορά περιστατικού από τον Cortot et al. είναι η πρώτη προοπτική μελέτη σε ανθρώπους, η οποία αποδεικνύει μέσα από τα ευρήματα της HRCT και των λειτουργικών

δοκιμασιών πνευμόνων, την ευεργετική επίδραση αυτών των παραγόντων στη νόσο των μικρών αεραγωγών [168].

Τα ευρήματά μας συνδέονται άμεσα με το μηχανισμό δράσης των παραγόντων anti-TNF-α: Η TNF-α είναι μία κυτταροκίνη η οποία, ως γνωστόν, αυξάνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και ενισχύσει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών στο επίπεδο των βρογχικών και βρογχιολιδικών τοιχωμάτων [169]. Μελέτη σε ποντίκια απέδειξε ότι η στοχευμένη υπερέκφραση της κυτταροκίνης TNF-α στους πνεύμονες σχετίζεται με χρόνια φλεγμονώδη διήθηση του διάμεσου πνευμονικού δικτύου από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, η οποία αφορά ιδιαίτερα ανατομικές περιοχές του πνευμονικού ιστού παρά τον υπεζωκότα και τα βρογχιόλια.

Η αναστολή της κυτταροκίνης TNF-α έχει συνδεθεί με μείωση της α) φλεγμονής, γ) απώλειας επιθηλιακών κυττάρων γ) ίνωσης, και δ) της απόφραξης των βρογχιολίων, κατά το πρώιμο στάδιο της αποφρακτικής βρογχιολίτιδας [169,170]. Έτσι, όσον αφορά στη μελέτη μας, η επίδραση της anti-TNF-α αγωγής στην έκταση της παγίδευσης αέρα, στην πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων, αλλά και στις λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων μπορεί να αποδοθεί στην ανασταλτική δράση της επί της πάχυνσης του τοιχώματος των αεραγωγών [169-171]. Το αυξημένο πάχος του υποβλεννογόνιου χιτώνα, ο πολλαπλασιασμός των λείων μυικών ινών και του συνδετικού ιστού σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, σχετίζεται με την πάχυνση του βρογχικού τοιχώματος και την παγίδευση αέρα κατά τις εκπνευστικές σαρώσεις σε ΥΤ υψηλής ευκρίνειας [169,172,173]. Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση η οποία καταγράφηκε στην παρούσα μελέτη μεταξύ της παρουσίας αλλά και της έκτασης παγίδευσης αέρα και της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων σε όλες τις ομάδες ασθενών, τόσο κατά την έναρξη, όσο και ένα έτος μετά τη θεραπεία.

Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, η επίδραση της κυτταροκίνης TNF-α στην ίνωση των πνευμόνων είναι αμφιλεγόμενη. Η υπερέκφρασή της στους πνεύμονες έχει συνδεθεί με ίνωση, ενώ η αναστολή της δράσης της μπορεί ενδεχομένως να αποτρέψει την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας [108,174].

Έχει προταθεί ότι η φλεγμονή που οδηγεί σε επαναλαμβανόμενες κυψελιδίτιδες, μπορεί να πυροδοτήσει ινωτική κυψελιδίτιδα και κατ'επέκταση πνευμονική ίνωση. Η ινωτική κυψελιδίτιδα χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη φλεγμονή και υψηλά επίπεδα TNF-α παράγοντα και ιντερλευκίνης-1 στο επίπεδο των πνευμονικών κυψελίδων. Συνεπώς, οι παράγοντες anti-TNF-α θα μπορούσαν να έχουν έναν ευεργετικό ρόλο, κατά το φλεγμονώδες στάδιο της κυψελιδίτιδας [174,175].

Ιδιαίτερα σε ασθενείς με PA και διάμεση πνευμονοπάθεια, έχει παρατηρηθεί μία αυξημένη παραγωγή του παράγοντα TNF-α εκ των κυψελιδικών μακροφάγων, σε σύγκριση με υγιείς ασθενείς. Με αυτό τον τρόπο, ο παράγοντας TNF φαίνεται να διαδραματίζει έναν συμπληρωματικό ρόλο στην υποκλινική ινωτική κυψελιδίτιδα της PA, ωστόσο, η προγνωστική του αξία και ο ακριβής ρόλος στη βλάβη του πνευμονικού ιστού δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Η ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας απαιτεί τη συνέργεια πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων διαφορετικών παραγόντων, πιθανότατα μέσω ανοσολογικών συμπλεγμάτων, τα οποία έχουν εντοπισθεί στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) των ασθενών με PA και διάμεση πνευμονοπάθεια [176].

Υπάρχουν αρκετές δημοσιεύσεις στη διεθνή βιβλιογραφία οι οποίες αναφέρουν ότι παράγοντες anti-TNF-α μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική ίνωση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, είτε να επιδεινώσουν ήδη υπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια [138-142,177-192].

Μελέτες φαρμακευτικών εταιριών σε ομάδες της τάξεως των 5-7000 ασθενών αναφέρουν την πιθανότητα ανάπτυξης διάμεσης πνευμονοπάθειας μετά από χορήγηση ινφλιξιμάμπης

στο 0.5% των ασθενών, ετανερσέπτης στο 0.6% των ασθενών και ανταλιμουμάμπης επίσης στο 0.6% των ασθενών. Δεν έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των παραπάνω φαρμάκων όσον αφορά στη συχνότητα ανάπτυξης διάμεσης πνευμονοπάθειας. Αφενός μεν οι συχνότητες αυτές είναι σχετικά χαμηλές, αφετέρου δεν είναι αμελητέες [193-195].

Πρόσφατες μελέτες εστιάζουν περισσότερο στη συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με νεότερους νεότερους anti-TNF-α παραγόντες και ιδιαίτερα την κερτολιζουμάμπη, με την επαγωγή διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς με PA [196-200].

Παράλληλα, έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι οι anti-TNF-α παράγοντες όπως η ινφλιξιμάμπη και η ετανερσέπτη συνδέονται άμεσα με τη βελτίωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, καθώς και με τη σταθεροποίηση της πνευμονικής λειτουργίας ασθενών με PA και διάμεση πνευμονοπάθεια [146-148,201,201,202].

Έτερη μελέτη σε μεγάλο αριθμό ασθενών απέδειξε ότι η θεραπεία με anti-TNF-α παράγοντες δεν αυξάνει περισσότερο την πιθανότητα ανάπτυξης διάμεσης πνευμονοπάθειας συγκριτικά με τους μη βιολογικούς DMARDs παράγοντες [144].

Κατά τη διάρκεια της ενός έτους παρακολούθησης της μελέτης μας, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε κλινικοεργαστηριακή είτε απεικονιστική επιδείνωση, είτε πρόοδο της προϋπάρχουσας διάμεσης πνευμονοπάθειας. Παράλληλα, κανένας από τους ασθενείς της ομάδας χωρίς προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια δεν ανέπτυξε εκ νέου διάμεση πνευμονοπάθεια. Όλα τα παραπάνω, σύμφωνα και με τις προαναφερθείσες μελέτες, υποστηρίζουν την ασφάλεια των παραγόντων αντι-TNF-α σε ασθενείς με είτε χωρίς προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια [9,146-149,203].

Η επαγόμενη τοξικότητα της Μεθοτρεξάτης στον πνεύμονα έχει περιγραφεί ευρέως στη βιβλιογραφία [204-207]. Η πνευμονίτιδα η οποία σχετίζεται με τη MTX φαίνεται να είναι λιγότερο συχνή από ό, τι εθεωρείτο μέχρι σήμερα [208]. Στη μελέτη μας ωστόσο, κανένας

ασθενής δεν ανέπτυξε πνευμονίτιδα σχετιζόμενη με τη χρήση της MTX ή οποιοδήποτε άλλη τοξικότητα των πνευμόνων, γεγονός το οποίο υποστηρίζει την ασφαλή χρήση της [209]. Επιπλέον, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης MTX, των λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων και των ευρημάτων της HRCT στους ασθενείς χωρίς διάμεση πνευμονοπάθεια, τόσο της ομάδας μελέτης όσο και της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα, στους ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια των ομάδων μελέτης και ελέγχου αντιστοίχως, η παλινδρομική ανάλυση της μεθοτρεξάτης ανέδειξε μια σημαντική αρνητική συσχέτιση, σε διάστημα ενός έτους, μεταξύ της έκτασης της διάμεσης πνευμονοπάθειας και της δοσολογίας της MTX. Το στοιχείο αυτό υποστηρίζει περαιτέρω την ιδέα ότι η αγωγή με χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης μπορεί να σχετίζεται άμεσα με περισσότερο εκτεταμένα ευρήματα διάμεσης πνευμονοπάθειας στην HRCT θώρακος, σε σύγκριση με υψηλότερη θεραπευτική δόση [210,211]. Έτερη αρνητική συσχέτιση σημειώθηκε επίσης στους ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια της ομάδας μελέτης και της ομάδας ελέγχου, μεταξύ της έκτασης της παγίδευσης αέρα και της δοσολογίας της MTX, τόσο κατά την έναρξη όσο και ένα έτος μετά τη θεραπεία. Δεν καταγράφηκαν ωστόσο ανάλογες αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ της δοσολογίας της MTX και τις παραμέτρους των λειτουργικών δοκιμασιών πνευμόνων. Ως εκ τούτου, οι παραπάνω συσχετίσεις υποδεικνύουν μια πιθανή σχέση μεταξύ χαμηλής δοσολογίας της MTX και περισσότερο εκτεταμένης διάμεσης πνευμονοπάθειας αλλά και περισσότερο εκτεταμένης παγίδευσης αέρα στις εκπνευστικές λήψεις της HRCT. Ωστόσο, μεγαλύτερης κλίμακας και περισσότερο μακροπρόθεσμες μελέτες απαιτούνται για να την ανάδειξη ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Ο δείκτης CPI αποτελεί ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο που συσχετίζεται σημαντικά με την έκταση των ευρημάτων της πνευμονικής ίνωσης στην HRCT και ο οποίος συνδέεται άμεσα με τη θνησιμότητα σε ιστολογικά αποδεδειγμένα περιστατικά συνήθους διάμεσης πνευμονίτιδας (UIP) και ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF) [108]. Στη μελέτη μας, τα

επίπεδα του δείκτη CPI δεν διέφεραν σημαντικά ένα έτος μετά τη θεραπεία σε αμφότερες τις ομάδες ασθενών με διάμεση πνευμονοπάθεια, στηρίζοντας έτσι περαιτέρω το σταθεροποιητικό ρόλο της anti-TNF-α θεραπείας στην πνευμονική ίνωση. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι καταγράφηκε μία θετική σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη CPI και τις περιοχές "δίκην μελικηρήθρας" στις εισπνευστικές λήψεις και τις περιοχές "γαλακτογρόου υάλου" στις εκπνευστικές σαρώσεις, αντιστοίχως, της HRCT θώρακος. Αντιθέτως, αρνητική σημαντική συσχέτιση σημειώθηκε μεταξύ του δείκτη CPI και των προβλεπόμενων τιμών της FVC και της TLC. Δεδομένου ότι οι ως άνω παράμετροι σχετίζονται με περιοριστική πνευμονοπάθεια, η παραπάνω αρνητική συσχέτιση θεωρείται αναμενόμενη.

Ο κίνδυνος ευκαιριακών λοιμώξεων που συνδέεται με την anti-TNF-α αγωγή είναι ευρέως γνωστός [212]. Κατά τους πρώτους 6 μήνες της εν λόγω θεραπείας μόνο 5 ασθενείς παρουσίασαν σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με υποκείμενες ευκαιριακές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού. Οι ασθενείς και των δύο ομάδων μελέτης έλαβαν επιτυχώς θεραπεία χωρίς να παρουσιάσουν, ενώ κανένας ασθενής δεν παρουσίασε λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, είτε από άτυπα μυκοβακτηρίδια. Περιορισμοί της μελέτης αυτής περιλαμβάνουν τον σχετικά μικρό δείγμα των ασθενών, το ευρύ φάσμα ηλικίας και διάρκειας της ασθένειάς τους, καθώς και την σχετικά βραχεία περίοδο παρακολούθησης. Επιπλέον, οι περισσότεροι ασθενείς σε αμφότερες τις ομάδες μελέτης υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ινφλιζιμάμπη, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών έλαβε έτερους anti-TNF-α παράγοντες, γεγονός το οποίο δεν επέτρεψε περαιτέρω στατιστικούς συσχετισμούς για κάθε ένα από αυτούς τους παράγοντες ξεχωριστά. Επιπλέον, βιοδείκτες όπως KL-6 οι οποίοι έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια δεν διερευνήθηκαν στην παρούσα μελέτη [213].

Ακόμα κι αν το διάστημα ενός έτους παρακολούθησης είναι ικανό να ανιχνεύσει οποιαδήποτε σημαντικό βραχυπρόθεσμο ή μεσοπρόθεσμο αποτέλεσμα όσον αφορά ενδεχόμενες πνευμονικές εκδηλώσεις, περισσότερο μακροπρόθεσμες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η ασφάλεια των παραγόντων αυτών. Από τη στιγμή που δεν διαθέτουμε πληροφορίες για το εάν και με ποιό μηχανισμό οι anti-TNF-α παράγοντες θα μπορούσαν να προκαλέσουν διάμεση πνευμονοπάθεια, είτε να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια, οι περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία συμφωνούν στο πόσο σημαντική και απαραίτητη είναι η προσεκτική διαλογή των ασθενών που θα υποβληθούν θεραπεία με τους παράγοντες αυτούς [36,144,145].

Με τον τρόπο αυτό και σύμφωνα και με τα προαναφερόμενα δεδομένα, απαραίτητη κρίνεται η στενή συνεργασία μεταξύ ρευματολόγων, ακτινολόγων και πνευμονολόγων όσον αφορά στους ασθενείς με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια και ενεργό ΡΑ, οι οποίοι θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, με συστηματικότερη κλινικοεργαστηριακή και απεικονιστική παρακολούθηση.

Συμπεράσματα

1. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση των anti-TNF-α παραγόντων στη νόσο των μικρών αεραγωγών, με βελτίωση της έκτασης της παγίδευσης αέρα, της πάχυνσης του τοιχώματος των βρόγχων και των τιμών των παραμέτρων MMEF₇₅₋₂₅, RV και RV/TLC.
2. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια η αγωγή με anti-TNF-α παράγοντες φαίνεται να παίζει σταθεροποιητικό ρόλο όσον αφορά στην έκταση της διάμεσης

πνευμονοπάθειας, ο οποίος είναι φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματικός κατά τη διάρκεια του φλεγμονώδους σταδίου της πνευμονικής νόσου.

3. Η αγωγή με παράγοντες anti-TNF- α δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας ούτε με πρόοδο νόσου σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια, ενώ επίσης οι ευκαιριακές λοιμώξεις ήταν περιορισμένες τόσο στην ομάδα μελέτης όσο και στην ομάδα ελέγχου. Τα ως άνω υποστηρίζουν την ασφάλεια της θεραπείας αυτής.

Study of lung parenchyma with chest high resolution computed tomography (HRCT) of patients with Rheumatoid Arthritis at baseline and after one-year of treatment with anti-TNF agents

Abstract

Introduction to Rheumatoid Arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune systemic inflammatory disease. RA represents the most frequent inflammatory disease, affecting approximately 0.5-2% of the worldwide adult population, aged 35-55 years. The interaction of genetic and environmental factors results in a cascade of immune reactions, which ultimately lead to the development of synovitis, joint damage, and structural bone damage. The disease is associated with progressive disability due to multi-articular involvement, systemic complications and premature death with subsequent socioeconomic costs. It is characterized by synovial inflammation and hyperplasia of the peripheral joints, cartilage and bone destruction, especially at the small joints of the wrists and hands, as well as at the small joints of the feet.

Autoantibody production such as rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (anti-CCP) seem to play a crucial role in the pathogenesis of the disease. Systemic features include skeletal, cardiovascular, pulmonary involvement and psychological disorders.

Extra-articular manifestations appear in approximately 40-50% of RA patients, with a different incidence from country to country. Although RA itself is more common in females, extra-articular manifestations of the disease appear to be more frequent in males, may occur at any age after onset and include skin, eye, heart, lung, renal, nervous and

gastrointestinal system involvement. Extra-articular organ involvement in RA is more frequently seen in patients with severe active disease, is associated with increased mortality and is more likely in those who have RF and/or are HLA-DR4 positive. Nodules are the most common extra-articular feature, and are present in up to 30%; many of the other classic features occur in 1% or less in normal clinic settings.

Pulmonary involvement in Rheumatoid Arthritis

Thoracic involvement occurs in 1-40% of patients with RA. Even though not clinically recognizable at early stages, changes include pleural, parenchymal, airway and lung vasculature involvement. Pleural disease is a common manifestation but usually asymptomatic, detectable in only 10% of cases. Lung involvement has been identified in early symptomatic disease and occasionally prior to the onset of articular symptoms. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD) is the most common pulmonary manifestation observed in 50% of chest CTs and in 5% of chest radiographs and is associated with > 20% morbidity in patients with prevalent disease.

Airway involvement in RA patients has been less emphasized in the literature comparing to ILD, with a prevalence reaching 51% in symptomatic patients. Small airways disease has been reported in up to two-thirds of RA patients with a high prevalence, even among those without ILD. High resolution computed tomography (HRCT) scans appear to be more sensitive compared to pulmonary function tests (PFTs) for small airways disease detection.

There is controversy regarding the effects of TNF- α targeted therapy on the lung. Some studies report stability and others new-onset or progression of RA-ILD following anti-TNF- α treatment.

PURPOSE

This prospective study aims to evaluate the effect of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors on airways and lung parenchyma compared to non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), with regard to efficacy and safety.

MATERIALS AND METHODS

This prospective study was conducted from January 2011 to August 2015 according to the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Institutional Ethics Committee. All patients gave written informed consent. Inclusion criteria for patients in the study group consisted of diagnosed rheumatoid arthritis (RA) according to the revised classification criteria for RA of the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism, refractory to conventional treatment with non biologic disease-modifying antirheumatic drugs ((nb)DMARDs) and therefore candidates for anti-TNF- α agent therapy. Exclusion criteria included history of asthma, primary pulmonary hypertension, left heart failure and exposure to silica.

Eighty-two (82) patients, 29 males, 53 females, of mean age 60 (range: 42-79 years) were prospectively recruited. Pre-existing RA-ILD (RA-ILD group) was present in 42/82, diagnosed on the basis of clinical findings, pulmonary function tests (PFTs) and chest HRCT findings. The remaining 40/82 had no imaging or clinical findings of ILD (RA-non ILD group). Twenty (20/82) patients were active smokers, 12 patients in the RA-ILD positive and 8 in the RA-ILD negative group, with a mean cigarette consumption of 22 pack/years.

A control group of eighty-eight (88) RA patients diagnosed with the same inclusion criteria and following the same exclusion criteria who underwent (nb) DMARDs

treatment were divided into two control groups: 44 patients with pre-existing RA-ILD and 44 without RA-ILD.

All patients underwent paired inspiratory and expiratory chest HRCT, PFTs and laboratory tests at baseline and following 1-year treatment. Assessment of clinical response of RA was performed using DAS 28. PFT's, laboratory tests and DAS 28 were performed on average within 2 days (mean, 1.71 ± 5.9) of obtaining chest HRCT scans.

Treatment

Eighty-two RA patients received anti-TNF- α treatment: 68 received infliximab (recommended dose of 3mg/kg as an intravenous regimen at 0, 2 and 6 weeks, followed by a maintenance regimen of 3mg/kg every 8 weeks thereafter), 10 patients received etanercept (50mg, weekly) and 4 patients adalimumab (40mg, weekly). Anti-TNF- α treatment in all above patients was combined with low-dose methotrexate (MTX) (7.5mg per os/week).

Eighty-eight control group patients received (nb) DMARDs treatment, among them 68 MTX alone (mean dose of 15 mg per os/week), 20 hydroxychloroquine (mean dose 400mg per os/day) combined with low-dose MTX (7.5mg per os/week).

High-Resolution CT

All patients underwent chest HRCT exam consisting of paired inspiratory and expiratory scans performed on a multislice CT scanner (Siemens Somatom Sensation 64, Erlangen, Germany) using identical technical parameters including submillimeter slice thickness. In order to achieve reproducibility, patients were carefully trained to deeply inhale and hold their breath during each inspiratory scan and to deeply inhale then to

forcefully and rapidly exhale and do not breathe for 10 seconds in order to acquire end-expiratory phase images.

Inspiratory scans were evaluated for ground glass opacities (GGOs), nodules, reticulation, honeycombing and airway involvement (including bronchial/bronchiolar wall thickening, bronchiectasis and bronchiolectasis). Bronchial wall thickening was considered present when the ratio between bronchial wall thickness and diameter of bronchus was > 0.2 . Bronchiectasis was considered present when the broncho-arterial ratio was >1 and bronchiolectasis when peripheral bronchi were visible within 1cm of the costal pleural surfaces. CT sections were scored at five levels: 1) the origin of the great vessels, 2) the carina, 3) the pulmonary venous confluence, 4) between levels 3 and 5, and 5) 1cm above the right hemidiaphragm. The following features were quantified at each level: a) The extent of each abnormality described in the previous paragraph was estimated to the nearest 5% for each level and the overall extent was computed as the mean of the five section scores, b) the extend of ILD was graded as follows: 0 : ground-glass opacification alone; 1: fine intralobular fibrosis; 2 : microcystic honeycombing (air spaces up to 4 mm in diameter); 3 : macrocystic honeycombing (air spaces greater than 4 mm in diameter). The five section scores were summed to give the total ILD extent score.

In order to detect air trapping areas on expiratory scans, a side by side comparison of inspiratory and expiratory CT images of the same area was performed and lung attenuation difference was measured by small regions of interest (1-2cm). Hypodense areas on expiratory scans showing attenuation increase less than 80 HU and involving more than 25% of the lobe, were regarded as air trapping. Areas of emphysema were excluded. The extent of air trapping (AT) on expiratory scans corresponding to small airways disease was evaluated by visual assessment using a semiquantitative scoring system estimating the percentage of lung that appeared abnormal on each scan.

A 5%-point scoring system, as the one proposed by Webb et al. and Stern et al. estimated air trapping, on expiratory scans, at three different lung fields for each lung, six lung fields in total for both lungs: upper lung fields from the lung apices to just above the level of the carina, middle lung fields between the level of the carina and the pulmonary veins and inferior lung fields from the pulmonary veins level till the level of the costophrenic angles. At each level and for each lung, a 5-point scale was used to estimate the percentage of air trapping extent visible to each radiologist: 0 = no air trapping, 1=1-25% of cross sectional area of the affected lung, 2= 26-50%, 3=51-75% and 4=76-100%.

HRCT images were independently read by two chest radiologists (E.D, E.M), blinded to clinical and laboratory data. In cases of discrepancy, images were also evaluated by a third chest radiologist (M.R) and final decision was then reached by consensus among the three.

Lung function tests

All patients underwent complete pulmonary function tests (PFTs), including spirometry, lung volume and diffusion capacity measurement, at baseline and after one-year treatment. Spirometry, lung volumes using the helium-dilution technique and DLCO (corrected for haemoglobin) using the single breath technique were performed using a computerized system (Jaeger 2.12; MasterLab, Würzburg, Germany). Predicted values were obtained from the standardized lung function testing of the European Coal and Steel Community, Luxembourg (1993).

Observed values were expressed as percentage of the predicted value, were compared with individuals of similar sex, age and height and were considered as abnormal if they were < 80% of the predicted values adjusted for age, sex, and height.

The composite physiologic index (CPI) which represents the extent of fibrosis on HRCT, adjusting for emphysema in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) was calculated using the following formula: $91.0 - (0.65 \times \text{percent predicted DLCO}) - (0.53 \times \text{percent predicted FVC}) + (0.34 \times \text{percentage predicted FEV1})$ in the RA-ILD group of patients.

Laboratory tests

Patients were evaluated at baseline and after one-year treatment for presence of rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (anti-CCP). Evaluation of RA disease activity included recording of erythrocytes sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP).

Statistics

The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the data obtained follow a normal distribution pattern. Group comparisons were made by analysis of variance, Student t test, Wilcoxon rank-sum test, or chi-square testing as appropriate. Linear regression between clinical parameters and the obtained data were analysed with the Linear (Pearson) correlation test and regression analysis was performed for MTX use between groups. Probability values (p-values) <0.05 were considered statistically significant. Statistical calculations were performed using SPSS 11.5 software (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTS

There were no statistically significant differences in demographic parameters between the two patient study groups and the two control groups, respectively (Table 1). All patients had moderately to severely active RA. Intraobserver and interobserver reproducibilities were good for the detection and extent of HRCT findings in all pre and post-treatment scans.

Findings at baseline

In the RA-ILD study group, a usual interstitial pneumonia (UIP) pattern was found in 22 patients (52.5%), non specific interstitial pneumonia (NSIP) in 12 (28.5%) and cryptogenic organizing pneumonia (COP) in 8 (19%) (Fig. 1). All 18 patients that showed air trapping areas on expiratory HRCT demonstrated abnormally low MMEF75-25, and abnormally increased RV and RV/TLC values, corresponding to small airways disease. There was no patient with large airways obstruction.

In the RA-ILD control group, a UIP pattern was detected in 13 (29%) patients, NSIP in 16 (35.5%) and a COP pattern in 1 patient (2.2%). In the RA-non-ILD study group, among nodules found, there were two biopsy proven necrobiotic rheumatoid nodules. On expiratory scans air trapping was depicted in 19 (47.5%) patients. All these patients showed abnormally low MMEF75-25 values at PFTs.

Changes following one-year of anti-TNF- α treatment

During the first 6 months of anti-TNF- α treatment 5 patients showed signs and symptoms of lower respiratory tract infection, 3 due to *Streptococcus pneumoniae*, belonging to RA-ILD group, 1 patient due to *Legionella pneumophila* and 1 due to *Listeria monocytogenes*, both belonging to the RA-non-ILD study group. Regarding

control groups three cases of opportunistic lung infections were depicted, two due to *Pneumocystis Jirovecii* in the RA-ILD control group and one case due to *Mycobacterium Avium intracellulare* in the RA-non-ILD control group. In both study and control groups no case of mycobacterium tuberculosis infection was recorded. All the above cases were successfully treated without further complications.

In the RA-ILD study group, overall there was a statistically significant decrease of bronchial wall thickening and of air trapping extent. There was no significant difference in the extent of ILD pre- and post-treatment (Fig. 3). Patients with decreased air trapping extent showed significantly increased MMEF75-25 as well as decreased RV and RV/TLC values, versus normal range (Table 3, Fig. 2BD). Anti-CCP was found to be significantly decreased.

In the RA-ILD control group, a slight increase in ILD extent score and also in air trapping extent score was recorded, both statistically insignificant (Table 2, Fig. 2 A). These patients also showed MMEF75-25 decrease and RV and RV/TLC increase, although statistically insignificant. In the RA-non-ILD study group, there was a significant decrease of bronchial wall thickening and air trapping extent while there was no significant increase in the extent of inspiratory HRCT findings. There was no evidence of new-onset ILD. At post-treatment PFTs, patients with decreased air trapping extent showed also a significant decrease of RV and RV/TLC and increase of MMEF75-25 values versus normal range.

In the RA-non-ILD control group an insignificant increase of air trapping extent score was depicted on expiratory HRCT scans. Concerning PFTs, RV and RV/TLC slightly increased while MMEF75-25 values further decreased, all statistically insignificant. No patient of this group developed new-onset ILD.

DAS 28 was found significantly decreased in both RA-ILD and RA-non-ILD study groups. No significant correlation was detected between MMEF75-25 values and RV or RV/TLC, respectively, in all groups.

Methotrexate regression analysis

In order to establish a clear role of anti-TNF α agents in this study we performed a detailed regression analysis of the MTX implication in our results. In this view, we tested whether MTX use (dose in mg) altered any of the tested parameters (PFTs, inspiratory HRCT findings and expiratory HRCT findings) between study and control groups. No patient in the study groups and control groups established MTX-induced pneumonitis or exacerbation of previous-ILD related to MTX use. Regression analysis demonstrated that no parameter, including HRCT and PFT findings, showed any correlation with MTX use in the RA-non-ILD control group, including the subgroup under MTX alone and subgroup under hydroxychloroquine combined with MTX, as well as between each of the above subgroups and the RA-non-ILD study group. These regression analysis results remained unchanged both at baseline and following one-year treatment.

MTX regression analysis revealed a significant negative correlation at one-year study between-ILD extent score and MTX dose regarding RA-ILD control (both subgroups, under MTX alone and hydroxychloroquine with MTX) and RA-ILD study group ($p=0.0135$, $r= -0.3973$, $r^2= 0.1578$). Another negative correlation was also depicted in the RA-ILD study group and the control group with regard to air trapping extent and MTX dose, both at baseline ($p=0.0139$, $r= -0.3908$, $r^2= 0.1527$) and at one-year follow-up study ($p=0.0425$, $r= -0.3265$, $r^2= 0.1066$).

Composite Physiologic Index (CPI)

There were no significant alterations in CPI measurements in the RA-ILD study group before and after anti-TNF- α treatment. Regarding the RA-ILD control group, an increase in CPI was recorded, even though this difference was not statistically significant. CPI positively correlated with honeycombing and GGOs in both RA-ILD study and control groups, at baseline and after one-year treatment. Regarding PFTs, CPI negatively correlated with predicted FVC and TLC in both RA-ILD study and control groups, before and after treatment.

DISCUSSION

A statistically significant decrease in the extent of air trapping and bronchial wall thickening was observed after anti-TNF- α treatment in both RA-ILD and RA-non-ILD study groups. All patients with decreased air trapping extent on expiratory HRCT showed improvement of MMEF75-25, RV and RV/TLC values versus normal range at post-treatment PFTs. The above suggest that TNF- α targeted therapy may play an important role in stabilizing and even improving small airways disease in RA patients, either with or without ILD. To the best of our knowledge, the present study, following a case report by Cortot et al. is the first prospective study in humans to prove through HRCT findings and PFTs, the beneficial effect of these agents on small airways disease.

Our findings can be explained by knowledge of the mechanism of anti TNF- α treatment: TNF- α is a cytokine known to mediate and augment inflammatory reactions and to enhance fibroblast proliferation at the level of the bronchial and bronchiolar wall. A study in mice proved that targeted TNF- α overexpression in the lungs is related to chronic inflammatory infiltration of the interstitium by lymphocytes and macrophages, especially localized in areas adjacent to the pleura and bronchioles. TNF α inhibition has

been suggested to reduce inflammation, epithelial loss, fibrosis, and bronchiolar obliteration early in the development of obliterative bronchiolitis. Thus, the effect of anti-TNF- α treatment in air trapping extent, bronchial wall thickening and PFTs in our study can be explained by its inhibiting effect on airway wall thickening. The increased thickness of the submucosa and proliferation of smooth muscle and connective tissue in RA patients, is related to bronchial wall thickening and air trapping on expiratory HRCT scans. This is in accordance with the significant association recorded in the present study between air trapping presence and extent with bronchial wall thickening in all patient groups, at baseline and after treatment.

In the existing literature, the effect of TNF- α in fibrotic disease is controversial. Overexpression of this factor in the lungs has been linked to fibrosis, while inhibition of TNF- α signaling can possibly prevent interstitial lung disease. It has been suggested that inflammation leading to recurrent alveolitis may trigger pulmonary fibrosis. It is in this inflammatory stage that anti-TNF- α agents may have a beneficial effect.

Moreover, previous studies suggest an association between seropositivity for antiCCP antibodies, and the presence of ILD in RA patients. In accordance, we detected a statistically significant higher serum level of anti-CCP antibodies in the RAILD study group compared to the RA-non ILD. Following treatment, serum levels of anti-CCP significantly decreased in the RA-ILD study group while such decrease was not registered in the RA-ILD control group. In the present study, most patients in the RA-ILD study group, according to PFT parameters and peripheral blood biomarkers, appeared in an inflammatory stage before anti-TNF- α treatment and this is probably the reason why anti-TNF- α appeared to stabilize inspiratory HRCT findings and reduce anti-CCP antibodies levels in this group. More trials are needed to investigate the effect of anti-TNF- α treatment in RA patients at a non-inflammatory stage.

There are several reports suggesting that anti-TNF- α agents may trigger pulmonary fibrosis in RA patients. During this one-year follow-up no patient developed exacerbation or progression of pre-existing ILD while none of the RA-non ILD group patients established new onset ILD. All the above, in accordance with other studies, support the safety of anti-TNF- α agents in patients with RA-ILD with regard to the occurrence and extent of ILD. Methotrexate-induced lung toxicity has been widely described in literature. Pneumonitis related to MTX appears to occur less often than previously thought. In our study, no patient developed MTX-induced pneumonitis or any other type of lung toxicity related to MTX supporting the reported favourable safety of its use. Furthermore, no significant correlation was recorded between MTX use, PFTs and HRCT findings extent in the RA-non ILD study group and control groups. In contrast, in the RA-ILD study group and the control group, methotrexate regression analysis showed a significant negative correlation at one-year interval between ILD extent score and MTX dose further supporting the idea that low dose MTX treatment may be related to more extended HRCT findings of MTX-induced ILD comparing to higher dose treatment. Another negative correlation was also depicted in the RA-ILD study group and the control group with regard to air trapping extent and MTX dose, both at baseline and at one-year follow-up study. These negative correlations were not followed by similar negative correlations regarding PFT parameters. Therefore, even though the above correlations may indicate a possible relation between low dose MTX treatment and a more extended MTX-induced pneumonitis as well as low dose MTX and more extended air trapping on expiratory HRCT, larger scale and longer term studies are needed to draw safer conclusions.

CPI is an important diagnostic tool that strongly correlates with the CT extent of pulmonary fibrosis and is linked to mortality in histologically proven UIP and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). In our study, CPI levels did not differ significantly after

treatment in all groups, thus supporting the stabilizing role of treatment with regard to lung fibrosis. It is not a surprise that CPI correlated positively with honeycombing and GGOs on inspiratory HRCT scans and negatively with predicted FVC and TLC, since all these parameters are linked to restrictive lung disease.

The risk of opportunistic infections associated with anti-TNF- α treatment is widely known. During the first 6 months of anti-TNF- α treatment only 5 patients showed signs and symptoms related to opportunistic lower respiratory tract infection. Patients of both study groups were successfully treated without complications while no mycobacterium tuberculosis or atypical mycobacterial infection was recorded in both study groups.

Limitations of this study include the relatively small number of patients, the wide age range and duration of disease as well as the relatively short term of follow-up. Furthermore, most patients in the RA-ILD and RA-non-ILD study groups were treated with infliximab, while a small percentage received other anti-TNF- α agents which did not permit further statistic correlations to be performed separately for each agent. Even though a one-year follow-up period is adequate to detect any significant short or medium term effect regarding pulmonary manifestations, longer-term studies are needed in order to solidify the safety of these agents. In addition, other biomarkers such as KL-6 reported in patients with ILD, were not investigated.

CONCLUSIONS

1. The results of the present study support the beneficial effect of anti-TNF- α agents with regard to small airway disease by improving air trapping extent, bronchial wall thickening and MMEF75-25, RV and RV/TLC values.
2. In patients with RA-ILD anti-TNF- α treatment had a stabilizing effect with regard to ILD, probably more efficiently during the inflammatory stage of disease.

3. Anti-TNF- α agents were not associated with ILD development or progression and opportunistic infections were limited, thus supporting the safety profile of this treatment.

Βιβλιογραφία/References

- [1].McInnes IB and Georg Schett G. The pathogenesis of rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365:2205-219
- [2].Kaufman CE, McKee, PA-Essentials of pathophysiology. Little, Brown and Company, Boston, 1996, ISBN 0-316-48405-9
- [3].Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B, Rémy-Jardin M. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:596–600
- [4].Brown KK. Rheumatoid lung disease. *Proc Am Thorac Soc Vol 4*. pp 443–448, 2003
- [5].Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004; 45:429–440
- [6].Kahlenberg JM, Fox DA. Advances in the medical treatment of rheumatoid Arthritis. *Hand clinics*. 2011;27(1):11-20
- [7].Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatology*. 2009;27(Suppl 55):S56–S61.)
- [8].Crostein BN. Interleukin-6—a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp J Dis*. 2007;65(Suppl 1):S11–S15
- [9].Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 62:2569–81
- [10].Gavrilă BII, Ciofu C1, Stoica VI. Biomarkers in rheumatoid arthritis, what is new? *J Med Life*. 2016 9:144-8
- [11].Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5244
- [12].Jónsson T, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Steinsson K, Geirsson AJ, Jónsson H, et al. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1995;24:372–375
- [13].Paimela L, Palosuo T, Leirisalo-Repo M, Helve T, Aho K. Prognostic value of quantitative measurement of rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995 Dec;34(12):1146–1150.
- [14].Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/ peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CCP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1744–1749
- [15].Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Odegård S, Uhlig T, Gaarder PI, Kvien TK. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2010 69:345–351
- [16].van Schaardenburg D, Maksymowych WP, Boers M, van Beers-Tas MH, Marotta A. Serum 14-3-3 Eta Predicts the Risk of RA Development and Its Higher Titres Are Associated with Higher Risk. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:602
- [17].Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol*. 2009 36:1387–1390
- [18].Fransen, J., Stucki, G. and van Riel, P. L. C. M. (2003), Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis & Rheumatism*, 49: S214–S224
- [19].Landewé R. Barriers to effective disease activity monitoring in rheumatoid arthritis – clinical practice and implications for treat-to-target guidelines. *Eur Musculoskeletal Review*. 2011;6:88–93.
- [20].Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Oxford* 2007;46:70–75
- [21].Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances *Curr Opin Pulm Med* 12:346–353 2006 Lippincott Williams & Wilkins
- [22].Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid Arthritis. *Mædica*. 2010;5:286-291

- [23]. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19(6):213–217.
- [24]. Gossec L, Baro-Riba J, Bozonnat MC, et al. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1448–1451.
- [25]. Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatology.* 2009;27(Suppl 55):S56–S61
- [26]. Watts RA, Mooney J, Lane SE, et al. Rheumatoid vasculitis: becoming extinct. *Rheumatology.* 2004;43:920–923.
- [27]. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303–1307
- [28]. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:952–955
- [29]. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, et al. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first-ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:70–75
- [30]. Hochberg MC, Johnston SS, John AK, et al. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:469–480
- [31]. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 360–366.
- [32]. Cortet B, Flipo RM, Rémy-Jardin M, et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1995;54:815–819.
- [33]. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:54–58.
- [34]. Ellum P, Ball R E. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *BMJ* 1948; 2: 816–20
- [35]. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, Mauri F, Delcambre B. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193:375–382
- [36]. 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
- [37]. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, et al. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1076–1084
- [38]. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015 24(135):1–16
- [39]. Provenzano G. Asymptomatic pulmonary involvement in RA. *Thorax.* 2002;57:187–188.
- [40]. Sahatçiu-Meka V, Rexhepi S, Manxhuka-Kerliu S, et al. Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 2010;10:26–31.
- [41]. Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:528–535
- [42]. Chanin K, Vallejo-Manzur F, Sternbach GL, et al. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Hospital Physician.* 2001 Jul;23–28
- [43]. Bergin CJ, Müller NL. CT of interstitial lung disease: a diagnostic approach. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148 (1): 9–15. *AJR Am J Roentgenol*
- [44]. Johkoh T, Ikezoe J, Tomiyama N et al. CT findings in lymphangitic carcinomatosis of the lung: correlation with histologic findings and pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;158: 1217–22
- [45]. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax.* 2008;63(Suppl 5):v1–v58
- [46]. O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, et al. Rheumatoid arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD). *Eur J Intern Med* 2013; 24: 597–603
- [47]. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* 2012;64:1756–61
- [48]. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:517–21.
- [49]. Akira M, Sakatani M, Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:9
- [50]. Chen JJ, Branstetter BF, Myers EN. Cricoid arytenoid rheumatoid arthritis: an important consideration in aggressive lesions of the larynx. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 970–972

- [51].Jurik AG, Pedersen U. Rheumatoid arthritis of the crico-arytenoid and crico-thyroid joints: a radiological and clinical study. *Clin Radiol* 1984; 35: 233–236.
- [52].Jacob J, Nair A, Hansell DM. High-resolution computed tomography of the pulmonary manifestations of connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35:166-80.
- [53].Georgiadis AN, Metafratzi ZM, Drosos AA. Pulmonary abnormalities in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):444-5; author reply 445-6.
- [54].Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 164–173.
- [55].Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1658-65.
- [56].Avnon LS, Manzur F, Bolotin A, Heimer D, Flusser D, Buskila D, Sukenik S, Abu-Shakra M. Pulmonary functions testing in patients with rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2009 Feb;11:83-7.
- [57].King TE. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 172: 268–79.
- [58].Global Burden of Disease Study 2013, Collaborators. "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.". *Lancet* (London, England). 386 (9995): 743–800.
- [59].GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators (10 January 2015). "Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.". *Lancet* (London, England). 385 (9963):117–71
- [60].Picchianti Diamanti A, Germano V, Bizzi E, Laganà B, Migliore A. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis in the era of biologics. *Pulm Med*. 2011;2011:931342.
- [61].Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:284-94
- [62].Doyle TJ, Dellaripa PF, Batra K, Frits ML, Iannaccone CK, Hatabu H, Nishino M, Weinblatt ME, Ascherman DP, Washko GR, Hunninghake GM, Choi AM, Shadick NA, Rosas IO. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis. *Chest*. 2014;146(1):41-50
- [63].Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, Dawson J, Sathi N, Ahmad Y, Koduri G, Young A; on behalf of the British Rheumatoid Interstitial Lung (BRILL) Network. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology* (Oxford). 2014;53:1676-82
- [64].Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease- associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 372–378
- [65].Young A, Koduri G, Batley M, et al. 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
- [66].Cavagna L, Monti S, Grosso V, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 759760
- [67].de Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: aspects of interstitial lung disease: 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
- [68].Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1583–1591
- [69].Assayag D, Lubin M, Lee JS, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 493–500
- [70].Luukkainen R, Saltyshev M, Pakkasela R, et al. Relationship of rheumatoid factor to lung diffusion capacity in smoking and non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 119–120.
- [71].Tuomi T, Heliövaara M, Palosuo T, et al. Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 753–756
- [72].Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38–46.

- [73].Hill JA, Southwood S, Sette A, et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003;171: 538–541
- [74].Al-Ghamdi A, Attar SM. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Annals of Saudi Medicine* 2009; 29: 189-93
- [76].Lee H-k, Kim DS, Yoo B. – Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005; 127: 2019-27
- [77].Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. – Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 35(6): 368-78. References extra-articular manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica A Journal of Clinical Medicine*, Volume 5 No.4 2010 291
- [78].Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. – Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J*. 2008;31: 11-20
- [79]. Ytterberg AJ, Joshua V, Reynisdottir G, et al. Shared immunological targets in the lungs and joints of patients with rheumatoid arthritis: identification and validation. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1772-7
- [80].Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38:979–982.
- [81].Luukkainen R, Saltyshev M, Pakkasela R, et al. Relationship of rheumatoid factor to lung diffusion capacity in smoking and non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 119–120.
- [82].Tuomi T, Heliövaara M, Palosuo T, et al. Smoking, lung function, and rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis*1990; 49: 753–756
- [83].Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006; 116: 3183–3194
- [84].Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med* 2012; 106: 1040–1047
- [85].Gizinski AM, Mascolo M, Loucks JL, et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 611–613
- [86].Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56: 463–469
- [85].Cavagna L, Monti S, Grosso V, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*; 2013:759760
- [86].Bartels CM, Bell CL, Shinki K, et al. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United State veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1670–1675
- [87].Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al; ATS/ERS Committee on idiopathic interstitial pneumonias. An official american thoracic society/European respiratory society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733–748
- [88].Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167; 1410–1415
- [89].Larsen BT, Colby TV. Update for pathologists on idiopathic interstitial pneumonias. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136;1234–1241
- [90].Wells AU. The revised ATS/ERS/JRS/ALAT diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)-practical implications. *Respir Res* 2013; 14 (Suppl. 01) S2
- [91].Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (2 Pt 1) 528–535
- [92].Cottin V, Cordier JF. Subclinical interstitial lung disease: no place for crackles? *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186;289, author reply 289–290
- [93].Chen J, Shi Y, Wang X, Huang H, Ascherman D. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 406927
- [94].Lake F, Proudman S, Rheumatoid Arthritis and Lung Disease: From mechanisms to a practical approach. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 222-238
- [95].Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127:2019–27

- [96].Nurmi HM, Purokivi MK, Kärkkäinen MS, Kettunen H-P, Selander TA, Kaarteenaho RL. Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016;16:107
- [97].Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics*. 2009; 29:73-87
- [98].Rees JH, Woodhead MA, Sheppard MN, du Bois RM. Rheumatoid arthritis and cryptogenic organising pneumonitis. *Respir Med* 1991; 85 (3) 243–246
- [99].Cohen AJ, King Jr TE, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (6) 1670–1675
- [100].Ippolito JA, Palmer L, Spector S, Kane PB, Gorevic PD. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 70–78
- [101].Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1248–1254
- [102].Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011;37:1411–7
- [103].Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35:1322–8.
- [104].Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, Kono M, Hozumi H, Hashimoto D, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med*. 2012;106:1164–9.
- [105].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
- [106].Naidich, W. Webb R, Müller NL, David P. (2014). *High-resolution CT of the lung* (Fifth edition. ed.).
- [107].Naidich DP, Webb WR, Muller NL, Vlahos I, Krinsky GA. *Computed tomography and magnetic resonance of the thorax*, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 4th Ed. Philadelphia, 2007:453-555
- [108].Wells AU, Desai S, Michael B, Rubens MB. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 962-969, 2003
- [109].Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*.1998;157:199–203
- [110].Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2213–2217
- [111].Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston ID. Society FASotRCotBT. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to treatment and survival. *Thorax*. 2007;62:62–66
- [112].Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax*. 2014;69:216-22
- [113].Sharma V, Shaaban AM, Berges G et-al. The radiological spectrum of small-airway diseases. *Semin. Ultrasound CT MR*. 2003;23: 339-51
- [114].Tasker AD, Flower CD. Imaging the airways. Hemoptysis, bronchiectasis, and small airways disease. *Clin. Chest Med*. 2000;20: 761-73
- [115].Hansell DM. Small airways diseases: detection and insights with computed tomography. *Eur. Respir. J*. 2001;17: 1294-313
- [116].Kanat F, Levendoglu F, Teke T. Radiological and functional assessment of pulmonary involvement in the rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2007;27:459-66
- [117].Zohal MA, Yazdi Z, Ghaemi AR, Abbasi M Small airways involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Glob J Health Sci*. 2012; 26;5:166-70
- [118].Hiroaki A, Webb R.. Expiratory high-resolution ct scan. *Radiologic Clinics* , Volume 36 , Issue 1 , 189 - 209
- [119].Miller WT Jr, Chatzkel J, Hewitt MG. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography. A diagnostic subclassification. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:874-81.
- [120].Wells AU, Ward S. Pulmonary function tests in idiopathic pulmonary fibrosis. In: Meyer KC, Nathan SD, eds. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*, Respiratory Medicine. Vol. 9. Springer Science + Business Media: New York; 2014

- [121].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;56 622–627
- [122].Terasaki H, Fujimoto K, Hayabuchi N, Ogoh Y, Fukuda T, Müller NL. Respiratory symptoms in rheumatoid arthritis: relation between high resolution CT findings and functional impairment. *Radiat Med.* 2004;22:179-85
- [123].McNulty W, Usmani, OS, Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J.* 2014: 17;1
- [124].Fuld JP, Johnson MK, Cotton MM, Carter R, Watkin SW, Capell HA, Stevenson RD. A longitudinal study of lung function in nonsmoking patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007;27(5):459-66
- [125].Zohal MA, Yazdi Z, Ghaemi AR, Abbasi M. Small Airways Involvement in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Global Journal of Health Science.* 2013;5:166-170
- [126].American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement: American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646-664, 2000
- [127].Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1-25
- [128].Kahlenberg JM, Fox DA. Advances in the Medical Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Hand clinics.* 2011;27(1):11-20
- [129].Moreland LW, Heck Jr. LW, and Koopman WJ. Biologic agents for treating rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:397-409
- [130].Le J, and Vilcek, J. Tumor necrosis factor and interleukin-1: Cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest.* 1987;56:234-248
- [131].Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:3–5
- [132].Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509
- [133].Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:529–35
- [134].Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:516–28
- [135].Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:510–5
- [136].Jauregui-Amezaga A, - Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohns Colitis.* 2013;7:208-12
- [137].Hage CA, Wood KL - Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Chest.* 2003;124(6):2395-7
- [138].Aubin F, Carbonnel F, Wendling D. The complexity of adverse side-effects to biological agents. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7: 257–262
- [139].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
- [140].Tournadre A, Ledoux-Eberst J - Exacerbation of interstitial lung disease during etanercept therapy: Two cases. *Joint Bone Spine.* 2008;75:215-8
- [141].Sen S. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci.* 2012;344:75-8
- [142].Ostor, A. J. et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2006;33: 622–628
- [143].Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Xaubet A, Bosch X. BIOGEAS Study Group. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med.* 2011;124:386–94

- [144].Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, et al. Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung Disease. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2013;22:394-402
- [145].Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):613-26.
- [146].Antonioniou K.M, Mamoulaki M, Malagari K et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25:23-8
- [147].Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Clinical response of rheumatoid arthritis associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor α inhibition. *Chest* 2002; 122:1093-6
- [148].Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2008;20:340-346
- [149].Guidelli GM, Barskova T, Brizi MG, Lepri G, Parma A, Talarico R, Cantarini L, Frediani B. One year in review: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:102-8
- [150].Sidiropoulos P, Bertsias P, Kritikos HD, Kouroumalis H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis* 2004;63:144-8
- [151].Grenier P, Cordeau MP, Beigelman C. High-resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imaging* 1993;8:213-29
- [152].McGuinness G, Naidich DP. Bronchiectasis: CT/clinical correlations. *Semin US CT MRI* 1995;16:394-419
- [153].Desai. S.R. Methods for quantifying CT abnormalities in patients with pulmonary fibrosis, in *Functional imaging of the chest H.-U. Kauczor, Springer/Verlag 2004, Berlin, Heidelberg*
- [154].Stern EJ, Webb WR. Dynamic quantitative computed tomography: a predictor of pulmonary function in obstructive lung diseases. *Invest Radiol* 1994; 29:564-569
- [155].Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697-722
- [156].Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993 Mar;6 Suppl 16:5-40
- [157].Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, Vassallo R, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1583-91
- [158].Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, Dixey J, Gough A, Prouse P, Winfield J, Williams P; ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):1483-9
- [159].Habib HM, Eisa AA, Arafat WR, Marie MA. Pulmonary involvement in early rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2011;30:217-21
- [160].Turesson C, Bergström U, Jacobsson LT, Truedsson L, Berglund G, Saxne T. Increased cartilage turnover and circulating autoantibodies in different subsets before the clinical onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:520-2
- [161].Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA, Siegelman S, Connors G, Robinson WH, Bathon JM. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1487-94
- [162].Inui N, Enomoto N, Suda T, Kageyama Y, Watanabe H, Chida K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lung diseases associated with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem*. 2008;41:1074-7
- [163].Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, Quintin E, Hayem G, Palazzo E, Meyer O, Chollet-Martin S, Dieudé P. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:979-82
- [164].Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, Huie TJ, Stevens AD, Gill MB, Rabinovitch AM, Lynch DA, Burns DA, Pineiro IS, Groshong SD, Duarte Achcar RD, Brown KK, Martin RJ, Swigris JJ. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med*. 2012;106:1040-7
- [165].Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, Rönnelid J, Harris HE, Ulfgren AK, Rantapää-Dahlqvist S, Eklund A, Padyukov L, Alfredsson L. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54:38-46

- [166].Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, Grunewald J, Skold CM, Klareskog L, Catrina AI. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1488-92
- [167].Iqbal K, Kelly C. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a perspective review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2015;7:247-267
- [168].Cortot AB, Cottin V, Miossec P, Fauchon E, Thivolet-Béjui F, Cordier JF. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. *Respir Med*. 2005;99:511-4
- [169].Alho HS, Maasilta PK, Harjula AL, Hämmäinen P, Salminen J, Salminen US. Tumor necrosis factor-alpha in a porcine bronchial model of obliterative bronchiolitis. *Transplantation*. 2003;15;76:516-23
- [170].Fujita M, Shannon JM, Irvin CG et al. Overexpression of tumor necrosis factor-alpha produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280:39-49
- [171].Borthwick LA, Corris PA, Mahida R et al. TNF- α from classically activated macrophages accentuates epithelial to mesenchymal transition in obliterative bronchiolitis. *Am J Transplant*. 2013;13:621-33
- [172].Burgel PR, Bergeron A, de Blic J et al. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *Eur Respir Rev*. 2013; 1;22:131-47
- [173].Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev*. 2011;20:23-33
- [174].Distler JH, Schett G, Gay S, Distler O. The controversial role of tumor necrosis factor alpha in fibrotic diseases. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2228-35.
- [175].Whyte M, Hubbard R, Meliconi R et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):755-8
- [176].Gosset P, Perez T, Lassalle P, Duquesnoy B, Farre JM, Tonnel AB, Capron A. Increased TNF-alpha secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:593-7
- [177]. Quintos-Macasa AM, Quinet R. Enbrel-induced interstitial lung disease. *South Med J*. 2006;99(7):783-4.
- [178]. Taki H, Kawagishi Y, Shinoda K, et al. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy without methotrexate treatment. *Rheumatol Int*. 2009;30:275-6
- [179] Chatterjee S. Severe interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:276-7
- [180].Ostor AJ, Crisp AJ, Somerville MF, et al. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ*. 2004;329(7477):1266
- [181].Villeneuve E, St-Pierre A, Haraoui B. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *J Rheumatol*. 2006;33:1189-93
- [182]. Lindsay K, Melsom R, Jacob BK, et al. 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
- [183]. Schoe A, van der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TW, et al. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):157-9.
- [184]. Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology, Oxford*. 2006;45:1312-3
- [185]. Hennem J, Nace J, Shammash E, et al. Infliximab-associated pneumonitis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:1917-8
- [186]. Sakaida H, Komase Y, Takemura T. Organizing pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Mod Rheumatol*. 2010;20:611-6
- [187].Dascalu C, Mrejen-Shakin K, Bandagi S. Adalimumab-induced acute pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2010;16:172-4
- [188].Yamazaki H, Isogai S, Sakurai T, Nagasaka K. A case of adalimumab-associated interstitial pneumonia with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010;20:518-21.
- [189].Komiya K, Ishii H, Fujita N, et al. Adalimumab-induced interstitial pneumonia with an improvement of pre-existing rheumatoid arthritis-associated lung involvement. *Intern Med*. 2011;50:749-51.
- [190].Horai Y, Miyamura T, Shimada K, et al. Etanercept for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and concurrent interstitial lung disease. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37:117-21
- [191].Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, Hasegawa S, Shigihara N, Akiyama O. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:1151-4
- [192].Tournadre A, Ledoux-Eberst J, Poujol D, et al. Exacerbation of interstitial lung disease during etanercept therapy: two cases. *Joint Bone Spine*. 2008;75:215-8.

- [193].Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:189–94
- [194].Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol.* 2009;36:898–906
- [195].Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol.* 2012;22:498–508
- [196].Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJ. Noninfectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases – a systematic literature review. *Rheumatology, Oxford* 2011;50:2297–305
- [197].Pearce F, Johnson SR, Courtney P. Interstitial lung disease following certolizumab pegol. *Rheumatology Oxford* 2012;51:578–80.
- [198].Millar A, McKew J, Taggart A. Fatal fibrosing alveolitis with certolizumab. *Rheumatology, Oxford* 2012;51:953–5.
- [199].Glaspole IN, Hoy RF, Ryan PF. A case of certolizumab-induced interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology, Oxford.* 2013;52:2302–4.
- [200].Lager J, Hilberg O, Lokke A, et al. Severe interstitial lung disease following treatment with certolizumab pegol: a case report. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):414–6
- [201].Bargagli E, Galeazzi M, Rottoli P. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2004;24:708.
- [202].Wang Y, Xu SQ, Xu JH, Ding C. Treatment with etanercept in a patient with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Med Insights Case Rep.* 2011;4:49–52.
- [203].Iannone F, Salaffi F, Marchesoni A et al. On Behalf Of Gisea Gruppo Italiano di Studio Sulle Early Arthritides A. Five-year survival on infliximab in rheumatoid arthritis patients: analysis from an Italian registry (GISEA) by different calendar years. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:524-30.
- [204].Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP 3rd. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18:243-52
- [205].Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y et al. Methotrexate-induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging.* 2003;18: 231-6
- [206].Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1829
- [207]. Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, et al. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology, Oxford* 2005;44:61
- [208].Sathi N, Chikura B, Kaushik VV, Wiswell R, Dawson JK. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates. *Clin Rheumatol.* 2012;31:79-83
- [209].Salliot C van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100-4
- [210].Lampropoulos CE, Orfanos P, Bournia VK, et al. Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:216-24
- [211].Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA, Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 2000;15:373
- [212].Murdaca G, Spanò F, Contatore M et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:571-82
- [213].Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open.* 2014;14;4(8):e005615