

L'interessamento pleuro-polmonare nell'artrite reumatoide: uno studio familiare di tre casi

P. LAZZARIN*, P.A. OSTUNI*, M. ROSADA*, U. FIOCCO*, R. SIEVE**, R. BALDUIN*
S. TODESCO

L'interessamento pleuro-polmonare nell'artrite reumatoide: uno studio familiare di tre casi

P. LAZZARIN*, P.A. OSTUNI*, M. ROSADA*, U. FIOCCO*, R. SIEVE**, R. BALDUIN**, S. TODESCO

Parole chiave: fibrosi polmonare diffusa - artrite reumatoide - sistema HLA - familiarità.

Pleuro-pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: a family study of three cases

Key words: diffuse pulmonary fibrosis - rheumatoid arthritis - HLA - familiarity.

Summary

Pleuro-pulmonary involvement is one of the most frequent extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA) and a genetic predisposition associated with the class II histocompatibility antigens may have an important role in its development.

We report the prominent features of three women with RA and diffuse pulmonary fibrosis (DPF) all belonging to the same family. Another member of the family, a man, had idiopathic pulmonary fibrosis without RA. In two it was possible to type HLA that revealed DR2 and DQw1. Two patients with RA died owing to complications due to lung involvement and, in one, lung biopsy revealed diffuse interstitial fibrosis.

A brief review regarding pathological, clinical and therapeutical aspects of pulmonary fibrosis associated with RA is also reported. According to our cases, in RA the class II antigens may be a predisposing factor as far as interstitial pulmonary involvement is concerned. The detection of such antigens could help in identifying the patients who will develop pulmonary complications.

* *Cattedra e Divisione di Reumatologia, Istituto di Medicina Interna, Padova.*

** *Cattedra e Divisione di Pneumologia, Università di Padova.*

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia che colpisce prevalentemente le articolazioni, ma in una percentuale non trascurabile di casi si manifesta anche con alterazioni extra-articolari.

Tra queste sono particolarmente rilevanti, in termini di frequenza e di impegno, quelle a carico dell'apparato respiratorio (2, 7, 14, 16, 20, 27, 28). La pleurite è l'evenienza più frequente, mentre sono piuttosto rare la bronchiolite e la vasculite polmonare. Su prevalenze intermedie possono essere collocate la pneumopatia nodulare e la fibrosi polmonare diffusa (FPD) (2, 21, 28). Quest'ultima è generalmente indistinguibile dalle fibrosi polmonari primitive o secondarie ad altre malattie (2, 14, 20). L'eziologia dell'AR non è conosciuta, ma la predisposizione genetica, oggi individuata nel sistema maggiore di istocompatibilità (HLA), e più particolarmente associata agli antigeni di classe II DR e DQ, può essere responsabile della suscettibilità all'immunoflogosi articolare e probabilmente anche delle manifestazioni viscerali (5, 9, 12, 19, 23, 25, 31). Mentre per l'AR in generale è stata riportata una certa familiarità (8), a nostra conoscenza non vi sono segnalazioni di una eventuale maggiore prevalenza familiare dell'interessamento polmonare, in particolare della FPD in corso di AR, né tantomeno di casi appartenenti ad uno stesso nucleo familiare.

In questo lavoro descriviamo tre casi di interessamento pleuro-polmonare in corso di AR verificatosi in membri di uno stesso nucleo familiare, nel quale era compreso anche un quarto membro affetto da fibrosi polmonare idiopatica. In due di questi pazienti è stato possibile effettuare la tipizzazione HLA.

Casistica clinica

I nostri casi riguardano un nucleo familiare composto da madre, due figlie ed un figlio affetto da fibrosi polmonare idiopatica. Questo paziente, che non presentava fattori di rischio di patologia polmonare interstiziale, nel 1981, all'età di 63 anni, veniva operato di lobectomia superiore destra per adenocarcinoma non metastatizzato, senza essere poi sottoposto a chemio e/o radioterapia. Dopo circa 4 anni aveva sviluppato un quadro clinico tipico di FPD che, sulla scorta di varie indagini, non risultava secondario ad alcuna forma morbosa e che conduceva all'exitus per insufficienza respiratoria dopo 3 anni dall'esordio. L'AR, diagnosticata in accordo ai criteri dell'American Rheumatism Association (1987), era presente nella madre e nelle due figlie (F.G., R.L., e R.L.) e si associava in tutte e tre ad una interstiziopatia evoluta in fibrosi polmonare. Le pazienti non presentavano, ad esclusione dell'AR, fattori di rischio né storia di precedenti malattie polmonari.

La descrizione dei casi risulta in alcuni punti incompleta e, nella paziente n. 1, priva di documentazione radiologica perché i numerosi ricoveri e i decessi (in due casi) sono avvenuti in altri ospedali e parecchi anni prima di questa segnalazione.

Caso n. 1 (F.G., 18/12/1898)

La paziente, deceduta all'età di 78 anni, aveva sofferto dall'età di 58 anni di AR con interessamento poliarticolare, venendo trattata con antinfiammatori non steroidei e brevi cicli di corticosteroidi a basso dosaggio (4-6 mg/die di 6-metil-prednisolone). La malattia risultava molto attiva sul piano bioumorale (VES 80 mm alla 1^a ora, RA test intensamente positivo, gamma-globuline 35,4% con protidemia totale 7,8 g/dl) ed aveva avuto un decorso caratterizzato da progressive deformità delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi, lesioni ulcerative di tipo vasculitico alla gambe e dispnea ingravescente. In una prima radiografia del torace, eseguita il 9.5.73, era descritta diffusa reticolo-nodulazione della metà inferiore di entrambi i campi polmonari ed ingrandimento dell'ombra cardiaca. Ad un controllo radiologico del 15.11.76 le alterazioni risultavano più accentuate, specie al campo polmonare di sinistra. La paziente è deceduta il 28.11.76 per scompenso cardio-circolatorio; non fu eseguito esame autoptico.

Caso n. 2 (R.L., 7/11/1925)

Nel luglio 1987, all'età di 61 anni, per la comparsa di dolore puntorio all'emitorace sinistro veniva eseguita una radiografia del torace che dimostrava una stria atelettasica a decorso obliquo al 3° inferiore del campo polmonare di sinistra con accentuazione della trama e tenue velatura di tipo pleurico (Fig. 1a). La paziente veniva trattata per circa due settimane con antibiotici senza variazioni del reperto radiografico, ma dopo alcuni mesi una nuova radiografia dimostrava solo la persistenza dell'impegno parenchimale. Nei primi mesi del 1988 comparivano dolore ed impotenza funzionale alle spalle ed artrite ai polsi ed alle piccole articolazioni delle mani (2^a e 3^a MCF bilateralmente, 2^a e 4^a IFP a sinistra e 3^a e 4^a a destra) con rigidità mattutina di circa due ore. La radiografia delle mani evidenziava ispessimento capsulare delle articolazioni colpite senza lesioni di tipo erosivo. Gli accertamenti bioumorali dimostravano: VES 42 mm 1^a ora, PCR 1,6 mg/dl, fattore reumatoide 202 UI/ml, assenti gli anticorpi antinucleo, non consumo delle frazioni C3 e C4 del complemento.

Posta diagnosi di AR, veniva instaurata terapia con steroidi (6-8 mg/die di 6-metil-prednisolone) e con sali d'oro parenterali (aurotiomalato di sodio 50 mg/sett.), che la paziente assunse per circa 14 mesi, ma poi dovette sospendere per eruzione eritemato-maculare, pruriginosa e diffusa, con successiva somministrazione di soli farmaci steroidei. Il 21.11.90, per il reperto di fini crepitii alle basi polmonari, veniva eseguita una radiografia del torace (Fig. 1b) che mostrava ulteriore accentuazione della trama interstiziale nella metà inferiore dei campi polmonari. L'emogasanalisi risultava nella norma, mentre la spirometria dimostrava una insufficienza ventilatoria di tipo restrittivo (capacità vitale: 70% del valore teorico) e normale capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO). Attualmente (maggio 1992) la paziente assume solo piccole dosi di corticosteroidi con quiescenza clinica delle manifestazioni articolari e polmonari.

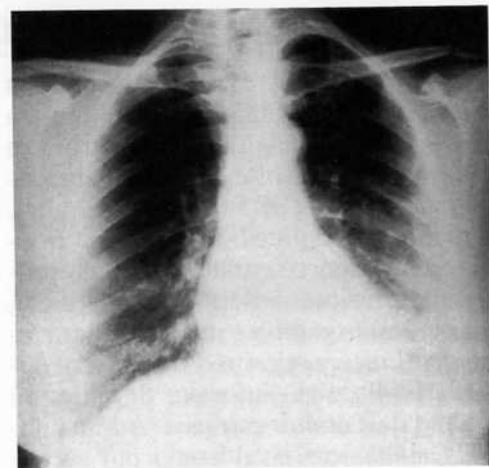


Fig. 1a

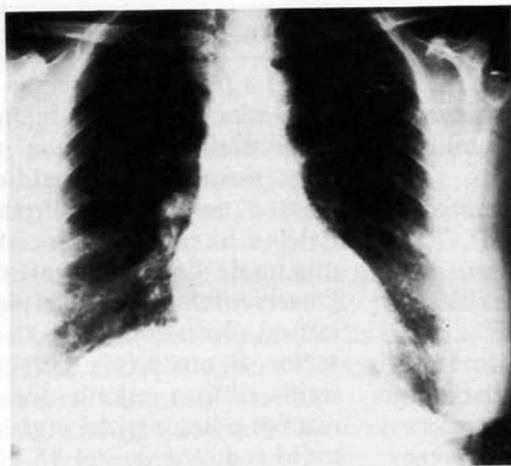


Fig. 1b

Fig. 1 - Radiografie del torace (paziente n. 2). a) accentuazione della trama interstiziale prevalente nella metà inferiore dei campi polmonari. Velatura di tipo pleurico della base polmonare di sinistra. b) persiste l'accentuazione della trama interstiziale nella metà inferiore dei campi polmonari.

Caso n. 3 (R.L., 30/1/1920)

Nel 1988, all'età di 68 anni, compariva artrite alle piccole articolazioni delle mani (MCF e 2^a e 3^a IFP bilateralmente) con rigidità mattutina di circa 3 ore; in seguito l'artrite interessava anche le tibio-tarsiche e le metatarso-falangee. Dopo pochi mesi, nel febbraio 1990, per la comparsa di tosse stizzosa accompagnata a lieve dispnea da sforzo veniva ricoverata.

All'ingresso le basi polmonari erano ipomobili e si ascoltavano crepitii con sibili inspiratori alle basi ed ai campi polmonari medi. Tra gli esami ematochimici si segnala: VES 42 mm 1^a ora, PCR 1,58 mg/dl, fattore reumatoide 286 UI/ml, aumento dei linfociti CD4 e riduzione dei CD8, con rapporto CD4/CD8 di 3,54, anticorpi anti-nucleo a basso titolo, senza specificità. La radiografia del torace mostrava accentuazione diffusa della trama interstiziale, più marcata alle basi (Fig. 2a); alla spirometria si rilevava una riduzione della capacità vitale (65% del valore teorico) e lieve aumento della distensione alveolare, mentre il DLCO era pari al 65% del valore teorico e l'emogasanalisi evidenziava modesta desaturazione ossiemoglobinica (85%). Lo studio del rapporto ventilo-perfusorio ($\dot{V}Q$) con Xenon 133 confermava la riduzione della capacità vitale, prevalentemente alle basi, che erano anche ipoperfuse.

La radiografia delle mani con tecnica a bassa tensione mostrava iniziali lesioni erosive a livello della 2^a e 3^a IFP bilateralmente e di alcune MCF. Posta diagnosi di AR con fibrosi polmonare, la paziente veniva trattata con steroidi (prednisone 25/mg/die) e sali d'oro parenterali (aurotiomalato di sodio 50 mg/sett.) per circa 5 mesi. Successivamente, in concomitanza con la riduzione dello steroide (12,5 mg/die), ricomparivano tosse e dispnea ingravescente, per cui, nonostante l'aumento della dose dello steroide a 50 mg/die, si doveva procedere ad un nuovo ricovero. All'ingresso la paziente si presentava fortemente dispnoica con cianosi alle estremità e dita «a bacchetta di tamburo»; si apprezzavano rantoli crepitanti ai campi polmonari medi ed inferiori e tachipnea. L'emogasanalisi mostrava una notevole ipossiemia normocapnica (PaO₂ 52,8 mmHg, PaCO₂ 34,2 mmHg, pH 7,44, SaHbO₂ 88,3%), la capacità vitale (CV) era marcatamente ridotta (59% del valore teorico), mentre non era tecnicamente eseguibile il DLCO. La radiografia del torace dimostrava marcata e diffusa accentuazione della trama polmonare con aspetto reticolare a maglia grossolana (Fig. 2b). La TAC toracica confermava il reperto radiografico di fibrosi polmonare con aspetto «ad alveare» (Fig. 3). La fibrobroncoscopia risultava normale, mentre il liquido di lavaggio broncoalveolare conteneva linfociti, granulociti neutrofili e numerosi macrofagi alveolari talora plurinucleati.

Nel corso dell'esame endoscopico veniva eseguita biopsia transbronchiale che dimostrava ispessimento fibroso della membrana basale e dei setti interalveolari con scarsa cellularità, costituita prevalentemente da cellule linfomonocitarie (Fig. 4).

All'ecocardiogramma era presente lieve insufficienza tricuspide (+1/3); il ventricolo destro era moderatamente dilatato, con ipertrofia parietale, ma con normale dinamica sistolica (volume telediastolico 86 ml/m², frazione di eiezione 55%). La paziente veniva sottoposta a terapia immunosoppressiva (ciclofosfamide 2 mg/kg/die) e steroidea (prednisone 50 mg/die) per circa 6 mesi con scarsa ripresa della funzionalità respiratoria.

Il decesso avveniva nel marzo 1992 per insufficienza respiratoria acuta. Non venne eseguito esame autoptico.

Nelle pazienti n. 2 e 3 è stato possibile eseguire la tipizzazione del sistema maggiore di istocompatibilità (loci A, B, C, DR e DQ) che ha dato l'assetto riportato nella Tabella I.

Tabella I - Assetto HLA in due casi.

	Paziente n. 2	Paziente n. 3
Locus A	A31	A19
B	Bw:52,61,4,6	Bw:52,4,47
C	Cw2	Cw2
DR	DR:2,7,w53	DR:2,7,w53
DQ	DQ:w1,w2	DQ:w1,w2

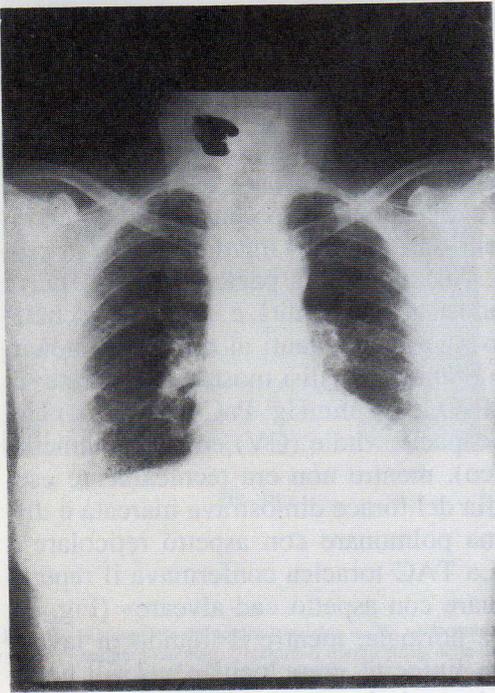


Fig. 2a

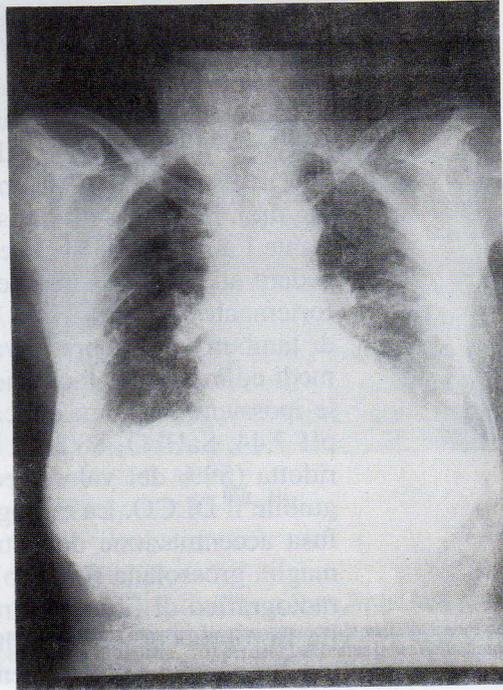


Fig. 2b

Fig. 2 - Radiografia del torace (paziente n. 3). a) accentuazione diffusa della trama interstiziale con prevalenza alle basi.
b) marcata e diffusa accentuazione della trama interstiziale polmonare con aspetto di tipo reticolare.

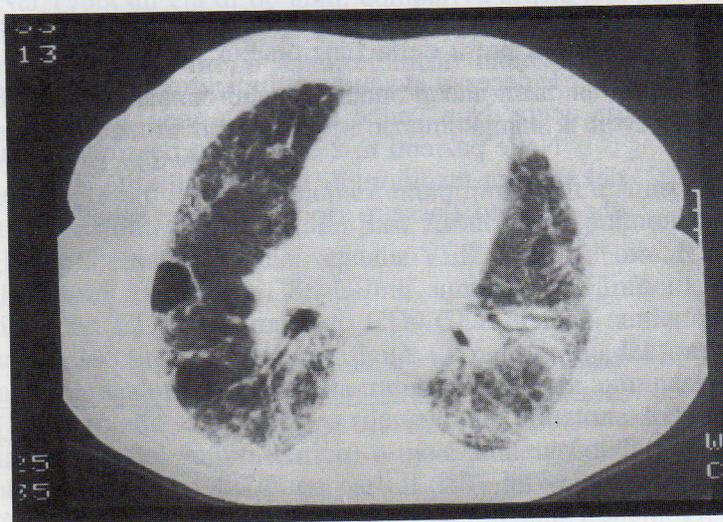


Fig. 3 - Tomografia assiale computerizzata (paziente n. 3). Scansione ottenuta a livello dei campi polmonari medio-inferiori che dimostra marcata fibrosi polmonare bilaterale con aspetto «ad alveare». Presenza di lesioni simil-cistiche a livello sub-pleurico.

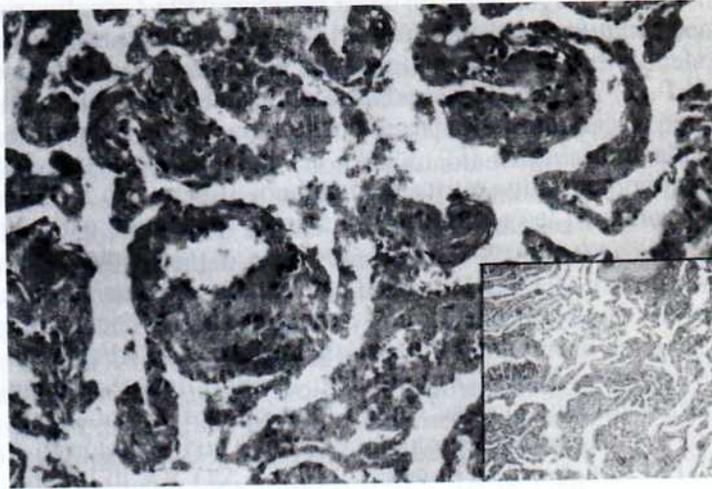


Fig. 4 - Reperto biptico polmonare (paziente n. 3). Degenerazione fibrinoide delle pareti dei vasi e dell'interstizio che appare ispessito e povero di cellule (di tipo linfo-monocitario). Aumento degli spazi alveolari (E.E. $\times 40$). Nell'inserto, a piú piccolo ingrandimento (E.E. $\times 4$), presenza di fibrosi polmonare diffusa e microenfisema.

Discussione

Classicamente nell'AR sono descritte sei forme di interessamento pleuro-polmonare (Tabella II).

Tabella II - Interessamento pleuro-polmonare nell'AR.

-
- Pleurite
 - Forma nodulare
 - Sindrome di Caplan (o pneumoconiosi reumatoide)
 - Fibrosi polmonare diffusa (o alveolite fibrosante)
 - Malattia delle piccole vie aeree (bronchiolite)
 - Arterite
-

L'impegno dell'apparato respiratorio può decorrere privo di sintomi e segni clinici o rappresentare l'aspetto predominante della malattia reumatoide, compromettendo in alcuni casi la vita stessa del paziente (2, 14, 15, 20, 28, 30). Nei nostri tre casi sofferenti di AR ed appartenenti allo stesso nucleo familiare, l'interessamento dell'apparato respiratorio era rappresentato principalmente da una interstiziopatia evoluta in fibrosi polmonare.

Anche un altro membro della famiglia, rispettivamente figlio e fratello, era affetto da fibrosi polmonare che apparentemente risultava idiopatica in quanto non presentava elementi clinici indicativi di altre malattie, comprese quelle di natura reumatica. Le caratteristiche cliniche, istopatologiche e radiologiche della FPD in corso di malattia reumatoide non differiscono sostanzialmente dalla fibrosi polmonare di altra natura, come quella secondaria alla sclerodermia o ad altre connettiviti oppure quella idiopatica (Sindrome di Hamman-Rich) (2, 6). La prevalenza della fibrosi polmonare in corso di AR è diversa a seconda dei criteri impiegati per la sua valutazione e viene riportata in percentuali variabili dall'1,6% al 68,8% (10, 27).

La FPD, come la sierosite pleurica, può precedere l'insorgenza dell'artrite (2, 13), evenienza da noi rilevata nella paziente n. 2. Essa può correlarsi con alti titoli di fattore reumatoide (FR) ed ha una netta predominanza nel sesso maschile (10, 12). Tutti i nostri casi con AR e fibrosi polmonare appartenevano invece al sesso femminile ed i titoli del FR nei casi 2 e 3 non erano elevati. Nella paziente n. 1 il FR risultava intensamente positivo ma con un metodo semiquantitativo.

Istologicamente si trova un ispessimento dei setti interalveolari con fibrosi ed infiltrati di cellule linfo-plasmocitarie ed istiocitarie, che nelle fasi avanzate di malattia diminuiscono e vengono rimpiazzati da tessuto fibroso (2, 28, 32). Il reperto istologico, ottenuto solo in uno dei nostri casi mediante biopsia transbronchiale (paziente n. 3), mostrava ispessimento fibroso della membrana basale e dei setti interalveolari con scarsa cellularità, verosimile espressione di un'interstiziopatia progredita (Fig. 4).

Nelle fasi successive l'estesa fibrosi può coinvolgere la rete vasale e determinare ipertensione polmonare con successivo cuore polmonare cronico (29). Nella paziente n. 3, in effetti, l'ecocardiogramma mostrava l'impegno delle sezioni destre del cuore. Occasionalmente invece la causa di ipertensione polmonare può essere la vasculite con necrosi fibrinoide (1).

Clinicamente i reperti della FDP sono caratterizzati da dispnea, tosse poco produttiva e da rantoli crepitanti prevalentemente localizzati alle basi; nelle fasi avanzate la dispnea, presente anche a riposo, si accompagna a cianosi delle estremità con dita «a bacchetta di tamburo» (2, 28). Anche tali reperti erano presenti, durante l'ultimo ricovero, nella paziente n. 3. Radiologicamente si possono avere quadri di fibrosi reticolare diffusa (pazienti n. 2 e 3), o reticolo-nodulare (paziente n. 1). Generalmente questi aspetti si riscontrano in entrambi i campi polmonari con predilezione per le basi, ma successivamente coinvolgono tutto il polmone ed in alcuni casi configurano il classico polmone «a nido d'ape» (2, 14, 28).

La TAC ad alta risoluzione è una metodica molto sensibile nella valutazione dell'interstiziopatia (17), come dimostrato nel caso della paziente n. 3 (Fig. 3).

La terapia della FPD si avvale di farmaci steroidei ed immunosoppressori, eventualmente associati alla plasmferesi, ma i risultati, come emerge anche dal follow-up della paziente n. 3, sono spesso deludenti e la mortalità a 5 anni è di circa il 50% (13, 20).

Strettamente correlata ai disordini immunologici, ma anche ai differenti quadri di malattia, si dimostra oggi in un numero sempre più rilevante di osservazioni la costituzione genetica individuale, come risulta dallo studio della tipizzazione tessutale HLA (9). L'intervento dei diversi geni che controllano le risposte immunitarie potrebbe spiegare i vari aspetti clinici (9, 19, 22, 27). Espressioni aberranti delle molecole di classe II sono state descritte sulla membrana sinoviale dell'AR e potrebbero giocare un certo ruolo nel perpetuarsi della flogosi sinoviale (3).

Un'aumentata prevalenza del DR4, del DR1 o di entrambi, è stata riportata nell'AR da numerosi Autori, ma non sono stati completamente chiariti i meccanismi attraverso i quali questi antigeni (Ag) determinano la suscettibilità di malattia (18, 26). Poco numerose, e controverse, sono le segnalazioni circa l'associazione di particolari Ag HLA di classe II con l'interessamento pleuro-polmonare in soggetti sofferenti di AR (12, 23, 31). Secondo alcuni Autori (23), oltre al significativo incremento di prevalenza del DR4 nei soggetti con AR, questo Ag si associa ad alterazioni della funzionalità respiratoria (riduzione della CV e del volume espiratorio forzato al 1° secondo, FEV₁). Gli stessi Autori hanno successivamente dimostrato nello stesso gruppo di pazienti che la presenza della molecola DQw1 mostra, rispetto al DR4, una più stretta associazione con le alterazioni respiratorie (riduzione di CV, FEV₁ e DLCO) e che questo Ag può identificare soggetti fumatori affetti da AR e predisposti a sviluppare ostruzione delle vie aeree (31).

Altri Autori, in un gruppo di pazienti maschi affetti da AR e con manifestazioni polmonari prevalentemente di tipo interstiziale, hanno invece osservato una più elevata frequenza dell'aplotipo HLA-B8 e Dw3 rispetto ad un gruppo di controllo rappresentato da AR senza impegno polmonare (12). Recentemente da alcuni Autori viene anche segnalato l'Ag B40 come marker di suscettibilità di impegno polmonare nell'AR (5).

La tipizzazione HLA eseguita nelle pazienti n. 2 e 3 ha evidenziato in ambedue la presenza del DR2 e del DQw1. Il reperto di quest'ultimo sarebbe in accordo con quanto riportato da Wise et al. (31), anche se la presenza di questo allotipo, secondo questi Autori, è correlata ad un impegno polmonare sia di tipo restrittivo che ostruttivo. Un incremento della frequenza del DR2 viene segnalato in numerose affezioni a patogenesi immunomediata e tra queste segnaliamo il lupus eritematoso sistemico, la sindrome di Sjögren, la sindrome di Goodpasture, l'artrite di Lyme e la sclerosi multipla, in alcune delle quali è pure presente una pneumopatia, e nella fibrosi polmonare idiopatica (FPI) (26). Alcuni Autori hanno riscontrato che la FPI si può associare all'AR (6) e queste osservazioni potrebbero indicare che in certi casi la malattia non è realmente «idiopatica» qualora vengano adeguatamente ricercati i segni clinici e bioumorali di una connettivite o dell'AR. D'altro canto, anche la FPI, al pari dell'AR, è considerata malattia a patogenesi autoimmune ed è quindi spiegabile una loro eventuale associazione.

Gli antigeni di classe II potrebbero infatti costituire il terreno genetico predisponente nei confronti dell'impegno polmonare di tipo interstiziale con successiva evoluzione fibrotica, per cui la loro ri-

cerca nell'AR potrebbe identificare i pazienti «a rischio» di sviluppare complicanze polmonari e far programmare un follow-up particolarmente attento dal punto di vista respiratorio. Un'ultima considerazione in tema di impegno polmonare nell'AR va riservata ai farmaci usati nella «terapia di fondo» (sali d'oro, d-penicillamina, methotrexate) che possono causare una pneumopatia interstiziale probabilmente dovuta ad ipersensibilità al farmaco. In questi casi l'esordio è generalmente acuto e la forma è reversibile con la sospensione del farmaco o con terapia steroidea, mentre, se non precocemente riconosciuta e trattata, può avere esito letale (4, 11, 24).

In nessuna delle nostre due pazienti trattate con sali d'oro erano presenti queste caratteristiche. In una (n. 2) l'interessamento polmonare aveva preceduto il trattamento aurico, mentre nell'altra (n. 3) l'impegno polmonare è stato ingravesciente nonostante la sospensione del farmaco.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano la Dott.ssa Anna Paola Rimondi del Servizio di Anatomia Patologica ed il Prof. Fausto Pivrotto della Divisione di Pneumologia dell'O.C. di Rovigo per la documentazione radiologica ed istopatologica di un caso.

Riassunto

L'interessamento dell'apparato pleuro-polmonare in corso di artrite reumatoide (AR) costituisce una delle più frequenti complicanze extra-articolari della malattia.

D'altra parte, la predisposizione genetica associata agli antigeni di istocompatibilità di classe II può avere un ruolo rilevante nello sviluppo delle manifestazioni viscerali.

In questo lavoro descriviamo tre casi di fibrosi polmonare diffusa (FPD) occorsi in soggetti di sesso femminile sofferenti di AR ed appartenenti allo stesso nucleo familiare. La stessa famiglia comprendeva anche un altro membro di sesso maschile affetto da fibrosi polmonare idiopatica senza AR.

In due casi è stato possibile effettuare la tipizzazione del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA) che ha dimostrato la presenza del DR2 e del DQw1 in entrambi i casi. Due pazienti con AR sono deceduti a causa delle complicanze polmonari ed in uno la biopsia transbronchiale ha dimostrato la presenza di fibrosi interstiziale diffusa. Gli antigeni di classe II possono costituire il terreno genetico predisponente, oltre che nei confronti dell'AR, anche dell'impegno polmonare interstiziale e potrebbero quindi identificare i pazienti «a rischio» di sviluppare complicanze polmonari.

Bibliografia

1. ARMSTRONG J.G., STEELE R.H.: Localized pulmonary arteritis in rheumatoid disease. *Thorax* **37**: 313, 1982.
2. BACON P.A.: Extra-articular rheumatoid arthritis. In: MC CARTY D.J.: Arthritis and Allied Conditions, 11th Ed. Lea e Febiger, Philadelphia, 1989, pag. 1967.
3. BARKLEY D., ALLARD S., FELDMAN M., MAINI R.N.: Increased expression of HLA-DQ antigens by interstitial and endothelial cells in the synovial membrane of rheumatoid arthritis patients compared with reactive arthritis patients. *Arthritis Rheum.* **32**: 955, 1989.
4. CAMUS P., DEGAT R., JUSTRABO E.: D-penicillamine induced severe pneumonitis. *Chest* **81**: 376, 1982.
5. CHARLES P.J., SWEATMAN M.C., MARKWICK J.R., MAINI R.N.: HLA-B40. A marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Disease Markers* **9**: 97, 1991.
6. CRYSTAL R.G., FULMER J.D., ROBERTS W.C.: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiologic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biochemical aspects. *Ann. Intern. Med.* **85**: 769, 1976.
7. DANIELI G., CORVETTA A., MARIUZZI G.M., BELTRAMI C.A., OSCULATI F., CINTI S., MASSEI V., SANGUINETTI C.M.: Rheumatoid lung disease. *La Ricerca Clin. Lab.* **10**: 597, 1980.
8. DEL GIUNCO D.J.: The familial aggregation of rheumatoid arthritis and its relationship to the HLA-DR4 association. *Am. J. Epidemiol.* **119**: 813, 1984.
9. FERRACIOLI G., SAVI M.: Association between DR antigens, rheumatoid arthritis with and without extra-articular features and systemic lupus erythematosus in Northern Italy. *J. Rheumatol.* **15**: 51, 1988.
10. FRANK S.T., WEG J.G., HARKLEROD et al.: Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* **63**: 27, 1973.
11. GREEN L., SCHATTNER A., BERKENSTADT H.: Severe reversible interstitial pneumonitis induced by low dose methotrexate: report of a case and review of the literature: *J. Rheumatol.* **15**: 110, 1988.
12. HAKALA M., RUUSKA P., HAMEENKORPI R., TIILIKAINEN A., ILONEN J., MAKITALO R.: Diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Views on immunological and HLA findings. *Scand. J. Rheumatol.* **15**: 368, 1986.
13. HAKALA M.: Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung disease. *Chest* **93**: 114, 1988.
14. HELMERS R., GALVIN J., HUNNINGHAKE G.W.: Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Chest* **100**: 235, 1991.
15. HUNNINGHAVE G.W., FAUCI A.S.: Pulmonary involvement in the collagen vascular disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **119**: 471, 1979.
16. MANGANELLI P., BERTORELLI G., PESCI A.: La malattia interstiziale del polmone nell'artrite reumatoide. *Il reumatologo* **4**: 149, 1991.
17. MAYO J.R., WEBB W.R., GOULD R.: High resolution CT of the lungs: an optimal approach. *Radiology* **163**: 507, 1987.
18. NEPOM G.T., HANSEN J.A., NEPOM B.S.: The molecular basis for HLA class II associations with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Immunol.* **7**: 1, 1987.
19. OLLIER W.: HLA antigens associations with extra-articular rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* **27**: 279, 1984.
20. ROSCHMANN R.A., ROTHENBERG R.J.: Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin. Arthritis Rheum.* **16**: 174, 1987.
21. SCADDING J.G.: The lung in rheumatoid arthritis. *Proc. R. Soc. Med.* **62**: 227, 1980.
22. SCHERACK O., SMOLEN J.S., MAYR W.R.: HLA-DR antigens and disease patterns of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* **3**: 113, 1983.

23. SCOTT T.E., WISE R.A., HOCHBERG M.C., WIGLEY F.M.: HLA-DR4 and pulmonary dysfunction in rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* **82**: 765, 1987.
24. SMITH W., BALL G.V.: Lung injury due to gold treatment. *Arthritis Rheum.* **23**: 351, 1980.
25. STASTNY P.: Joint report: rheumatoid arthritis. In: TERASAKI P.I.: Histocompatibility Testing 1980. UCLA Tissue Typing Laboratory Press, Los Angeles, 1980, pag. 681.
26. TIWARI J.L., TERASAKI P.I. Eds.: HLA and disease association. Springer-Verlag, Berlin, 1985.
27. TODESCO S.: Manifestazioni extra-articolari nell'artrite reumatoide. In: TODESCO S.: Aggiornamento di Reumatologia. Cleup editore, Padova, 1983, pag. 47.
28. TURNER STOKES L., TURNER-WARWICK M.: Lungs and connective tissue disorders. In: MURRAY J.F., NADEL J.A.: Textbook of Respiratory Medicine. Saunders Company, 1988, pag. 1462.
29. WADE G.: Pulmonary hypertension in rheumatic heart disease. In: ANSELL B.M., SIMKIN P.A.: The heart and rheumatic disease. Butterworths Intertional Medical Reviews. *Rheumatology* **2**: 1984, pag. 151.
30. WALKER C.D., WRIGHT V.: Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine* **47**: 501, 1968.
31. WISE R.A., WIGLEY F.M., SCOTT T.E., HOCHBERG M.C.: HLA DQw1 alloantigens and pulmonary dysfunction in rheumatoid arthritis. *Chest* **94**: 609, 1988.
32. YOUSEM S.A., COLBY T.V., CARRINGTON C.B.: Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am. Rev. Respir. Dis.* **131**: 770, 1985.