

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII RESPIRATORII IN
ARTRITA REUMATOIDĂ

REZUMATUL TEZEI

Conducător de doctorat: prof univ dr habil **OANA-CRISTINA ARGHIR**

Doctorand: IULIA-TANIA ANDRONACHE

Constanta
2024

Cuprins	
INTRODUCERE	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	13
1. AFECTAREA RESPIRATORIE ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ	14
1.1 AFECTAREA CĂILOR RESPIRATORII	15
1.2 NODULII REUMATOIZI	16
1.3 AFECTAREA PLEURALĂ	17
1.4. AFECTAREA PARENCHIMULUI PULMONAR	17
1.5 FACTORI DE RISC	18
1.6 DIAGNOSTICUL DE BOALĂ PULMONARĂ INTERSTIȚIALĂ	20
1.6.2. Fenotipurile imagistice ale bolii pulmonare interstițiale	21
2. AFECTAREA PULMONARĂ INDUSĂ DE MEDICAȚIE	26
2.1 METOTREXAT	28
2.3. LEFLUNOMIDA	29
2.4 TERAPIILE BIOLOGICE	30
2.5 TRATAMENTUL ANTI TNF ALFA	30
2.6 RITUXIMAB	32
2.7 TOCILIZUMAB	32
2.8. ALTE DMARDS: SĂRURILE DE AUR, PENICILAMINA	32
3. TRATAMENTUL ȘI PROGNOSTICUL BOLII PULMONARE INTERSTIȚIALE	33
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	35
PARTICULARITĂȚILE AFECTĂRII RESPIRATORII ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ	37
1. OBIECTIVELE CERCETĂRII	37
2 METODOLOGIE GENERALĂ	37
2.1 Resurse utilizate:	37
2.2 Documente:	38
2.3 Locul de desfășurare al studiului:	38
2.5 Colectarea datelor	39
2.6 Prelucrare statistică	46
Studiul 1. CARACTERISTICILE SOCIO-DEMOGRAFICE SI CLINICE ALE LOTULUI	49
1.1 Obiective:	49
1.2 Material și metodă	49
1.3 Rezultate	49
1.3 Discuții	70
STUDIUL 2. EVALUAREA MODIFICĂRILOR IMAGISTICE PULMONARE LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ	75
2.1 Obiective:	75
2.2. Material și metodă.	75
2.3. Rezultate:	76
2.3 Discuții	82
STUDIUL 3. EVALUAREA PROBELOR FUNCȚIONALE RESPIRATORII LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ	91
Obiectiv	91
Material și metodă:	91
Rezultate	92
CONCLUZII	99
BIBLIOGRAFIE	101
ORIGINALITATEA TEZEI	112
LISTA DE PUBLICAȚII -REZULTATE ALE CERCETĂRII DOCTORALE	116

CUVINTE CHEIE: artrita reumatoida, manifestări extraarticulare, boala pulmonara interstitiala, bronsiectazii

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT	
AR	Artrită reumatoidă
FR	Factor reumatoid
MTX	Metotrexat
IMC	Indice de masa corporala
TNF	Factor de necroză tumorală alpha
DMARD	Disease modifying antirheumatic drug
LEF	Leflunomide
AZA	Azatioprina
HCQ	Hidroxichloroquine
CCP	Cyclical cytrulinated peptid=peptid ciclic citrulinat
UIP	Usual interstitial pneumonia/pneumonie interstițială comună
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia/pneumonie interstițială nespecifică
OP	Organizing pneumonia/pneumonie în curs de organizare
COP	Cryptogenic organizing pneumonia/pneumonie criptogenică în curs de organizare
DAD	Diffuse alveolar damage/injurie alveolară difuză
DIP	Desquamative interstitial pneumonia/pneumonie interstițială descuamativă
RB-BPI	Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease/bronșiolită respiratorie asociată bolii pulmonare interstițiale
LIP	Pneumonie interstițială limfoidă lymphoid interstitial pneumonia
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis/fibroza pulmonară idiopatică
DAS28	Disease activity score 28
PCR	Proteina C reactivă
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
AINS	Antiinflamator nesteroidian
IL	Interleukina
NAD	Numar articulații dureroase
NAT	Număr articulații tumefiate
VAS	Scala analoga vizuala (visual analogue scale)
HAQ	chestionar de evaluare a sănătății (health assessment questionnaire)
EULAR	Liga europeană împotriva reumatismului (European League Against Rheumatism)
HRCT	Tomografie computerizata de înaltă rezoluție
HTP	Hipertensiune pulmonara
SDRA	Sindromul de detresă respiratorie acută
FVC	Forced Vital Capacity/Capacitatea vitală forțată
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second/Volumul expirator forțat în 1 secundă
FEV1/FVC:	Raportul dintre FEV1 și FVC
DCLO	capacitate de difuziune a CO, prin membrana alveolo-capilară

Date generale

Artrita reumatoidă (AR) este o boală inflamatorie, multisistemică, polimorfă și heterogenă, prin manifestările ei extraarticulare. Manifestările extraarticulare respiratorii, în artrita reumatoidă, precum boala pulmonară interstițială (BPI), bronșiectaziile și revărsatul pleural, contribuie semnificativ la morbiditate și mortalitate și au impact în reducerea perioadei de supraviețuire și a calității vieții. Manifestările pulmonare ale artritei reumatoide, mai ales BPI și bronșiectazia, sunt adesea subdiagnosticate. BPI este a doua cauză de mortalitate (după bolile cardiovasculare) la pacienții cu artrită reumatoidă, fiind responsabilă de 7% din decesele asociate AR, pacienții cu BPI-AR având un risc de deces de trei ori mai mare decât cei fără afectare pulmonară.

În pofida semnificației lor clinice, manifestările respiratorii sunt frecvent subdiagnosticate de către medicul specialist și subestimate de către pacienți din cauza prezentării lor subtile și a simptomelor musculoscheletale suprapuse cu alte afecțiuni respiratorii, precum tuberculoza.

Contribuție personală

În cadrul acestei teze ne-am propus să abordăm manifestările pulmonare din AR și din perspectivă epidemiologică, analizând factori de risc precum fumatul, activitatea bolii; terapeutică, în funcție de medicația imunosupresoare folosită; fiind colectate și date referitoare la factorii ce pot influența activitatea și impactul bolii din punct de vedere clinic și socio-economic. Întrucât tehnicile tradiționale de diagnostic precum radiografia toracică și spirometria au valoare redusă în detectarea precoce a modificărilor pulmonare și afectării funcției ventilatorii pulmonare, ne-am propus să evaluăm patternurile imagistice prin investigații complexe CT/HRCT, în vederea detectării modificărilor pulmonare timpurii, subclinice, cum ar fi opacitățile în sticlă mată și modelele reticulare și să demonstrăm afectarea precoce a difuziunii monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară (DLCO).

Informațiile furnizate, în cadrul acestei cercetări doctorale, vor servi ca punct de plecare pentru elaborarea de ghiduri clinice în scopul unei mai bune monitorizări multidisciplinară a bolnavilor AR cu manifestări respiratorii.

Obiectivele cercetării

- Evaluarea prevalenței principalelor manifestări respiratorii la pacienții cu artrita reumatoidă.
- Evaluarea particularităților clinice și imagistice, ventilatorii ale afectării respiratorii la pacienții cu AR, în contextul expunerii la anumiți factori de risc endogeni și/sau exogeni.
- Identificarea patternurilor de expresie clinico-imagistică și funcțională și a corelațiilor cu stadiul de activitate lezională al AR și terapia.
- Identificarea unui fenotip al bolnavului AR susceptibil să aibă manifestare pulmonară, a algoritmului de diagnostic precoce al manifestărilor pulmonare.

Metodologie Generală

Lotul studiat cuprinde pacienți cu artrită reumatoidă cu vârsta de peste 18 ani, aflați în evidența Departamentului de Reumatologie – Clinica Medicală II a Spitalului Clinic Județean de Urgență “Sf. Apostol Andrei” Constanța și evaluați în perioada Ianuarie 2016 – Decembrie 2019. Lotul cuprinde atât pacienții aflați în evidența Departamentului, cât și cazurile nou diagnosticate în această perioadă, criteriile de diagnostic folosite fiind cele stabilite de ACR/EULAR în 2010.

Evaluarea clinică a pacienților a fost efectuată de către medicii specialiști reumatologi din cadrul clinicii. Informațiile obținute din anamneză, examenul clinic și investigațiile paraclinice (biologice și imagistice) au fost consemnate la aceeași dată. Datele au fost preluate atât din foile pacienților internați în regim de spitalizare de zi cat si in regim de spitalizare continua.

A. Criteriile de includere:

1. Diagnostic de artrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR 2010;

2. Vârsta ≥ 18 ani;
 3. Semnarea unui consimțământ informat de către pacient.
- B. Criteriile de excludere:
1. Diagnostic neconfirmat/incert de artrită reumatoidă.
 2. Pacienți minori.
 3. Refuzul pacientului de a participa la studiu.
 4. Lipsa colaborării pacientului la efectuarea probelor respiratorii.
 5. Infecții respiratorii la momentul examinării.
 6. Istoric de intervenții chirurgicale majore sau radioterapie la nivelul toracelui.

Material si metoda

Am colectat următoarele tipuri de date: Date demografice: nume și prenume, mediu de proveniență, sex, vârstă, fumător, ocupația. Evaluarea istoricului de fumat s-a efectuat prin autoraportare și anamneză. Aceasta include întrebări despre vârsta la care persoana a început să fumeze, tipul de produse din tutun utilizate, intensitatea fumatului (cuantificată în număr de pachete-an) și durata expunerii la tutun. Datele antropometrice colectate au inclus: Înălțime, greutate, indice de masa corporală (IMC), date legate de boală: sero-pozitivitatea pentru FR și anti-CCP, istoricul medicației DMARD/reacțiile adverse la DMARD, sero-pozitivitatea pentru alți autoanticorpi (ANA, anti-Ro, La, $\pm$ profil ANA-blot), prezența eroziunilor și prezența anchilozelor VAS, VSH, PCR, scorurile de activitate (ale bolii), anul debutului, anul diagnosticului, intervalul debut-diagnostic (luni), numărul articulațiilor dureroase, numărul articulațiilor tumefiate, istoricul de manifestări extraarticulare, date privind expunerea la fumat (număr pachete-ani). De asemenea, am înregistrat medicația remisivă (atât medicația actuală cât și cea folosită anterior, inclusiv terapiile biologice) și eventualele efecte adverse prezentate de pacienți, consemnate atât în documentele medicale cât și menționate anamnestice. **Testele funcționale pulmonare** au fost efectuate în colaborare cu Dispensarul de Pneumoftiziologie Constanța. Acestea includ: spirometria, la care am urmărit VEMS (Volum expirator maxim pe secundă, Capacitatea vitală (FVC - Forced Vital Capacity), Indicele Tiffneau (VEMS/CV) și DLCO. **Radiografia toraco-pulmonară** a fost efectuată tuturor pacienților incluși în studiu.

Metode statistice utilizate

Datele socio-demografice, antropometrice, clinice, de laborator și imagistice din fișele de studiu înregistrate au fost prelucrate într-o bază de date, analizată în IBM SPSS versiunea 20.0

Rezultatele intermediare ale cercetării au fost prezentate în diferite congrese internaționale și publicate în literatura de specialitate începând cu anul 2018. Pentru analiza descriptivă a variabilelor de tip scor am utilizat următorii indicatori ai tendinței centrale: valoarea medie și deviația standard pentru variabilele cu distribuție normală, respectiv mediana și deviația medie pentru variabilele cu distribuție anormală. Testul Mann Whitney U a fost folosit pentru a compara datele cantitative iar testul chi square a fost folosit pentru a compara frecvențele. Testul T student a fost folosit pentru a compara datele de tip cantitativ cu o distribuție normală. Pentru situațiile în care s-a înregistrat o frecvență scăzută a unor variabile a fost folosit testul Fisher exact (procesat doar pentru tabele 2x2).

Studiul 1. CARACTERISTICILE SOCIO-DEMOGRAFICE ȘI CLINICE ALE LOTULUI

1.1 Obiective:

Determinarea distribuției socio-demografice) și clinice (forme de boala, istoricul medical) ale pacienților cu artrită reumatoidă din județul Constanța.

1.2 Material și metodă

Lotul cuprinde un total de 466 de pacienți cu artrită reumatoidă evaluați consecutiv în cadrul unui studiu observațional, transversal. Am colectat următoarele tipuri de date: date demografice, date privind istoricul de fumat, date privind boala și istoricul acesteia.

1.3 Rezultate

Lotul analizat cuprinde 466 de pacienți, predominant de sex feminin (396 de pacienți, 85%), majoritatea din mediul urban, cu o vârstă medie de 61,6 ani $\pm$ 12,25 ani. Valoarea medie a indicelui de masă corporală (IMC) a fost de $26,97 \pm 5,15$ kg/m². (tabel 12)

Tabel 12. Caracteristicile socio-demografice ale lotului analizat

Variabila	Număr (%)	Valoare medie și deviație standard
Sex feminin	396 (85%)	
Mediu urban	369 (79.2%)	
Vârsta		61.6 $\pm$ 12.25 ani
Pensionari	318 (68.2%)	
IMC		26,97 $\pm$ 5,15 kg/mp
Istoric fumat	152 (32.6%)	

Majoritatea pacienților erau supraponderali sau obezi la momentul evaluării (Figura 2). Nu am identificat diferențe semnificative între sexe privind obezitatea ($p=0.08$).

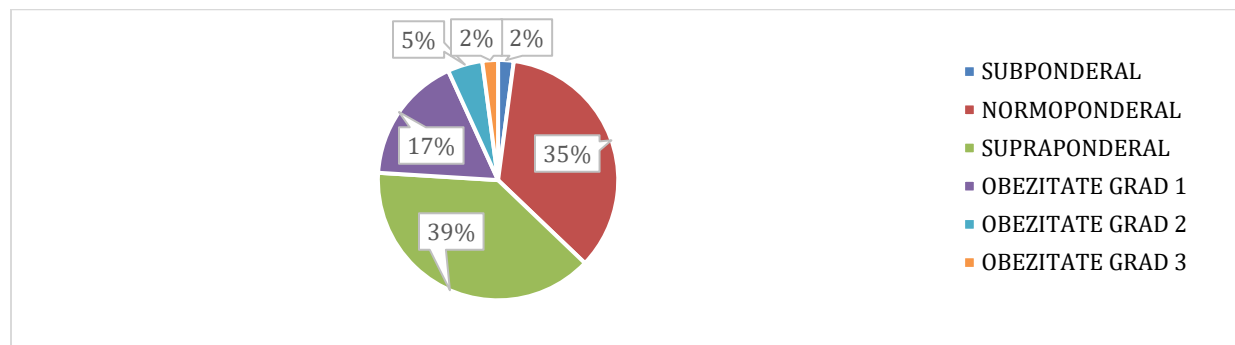


Figura 2. Obezitatea la pacienții cu artrita reumatoidă

O treime dintre pacienții cu istoric de fumat ($n=49$; 32,3%) au o expunere de peste 20 pachete-an. Rata de sevraj nicotinic a fost de 59,9% ($n=91/152$). Astfel, la debutul bolii, pacienții au înregistrat o expunere la tutun de 13,84 pachete-an, iar la momentul evaluării de $14,98 \pm 13,96$ pachete-an (Figura 4, Tabel 14). Există diferențe semnificativ statistice privind istoricul de fumat și intensitatea expunerii la fumat între cele două sexe ($p<0,001$) (Tabelul 14).

Tabelul 14. Expunerea la fumat în funcție de sexul pacienților

Variabila	Total (466)	Femei (396)	Bărbați (70)	p
Istoric de fumat	152 (32,6%)	106 (26,8%)	46 (65,7%)	$p<0,001$
Fumător la debutul bolii	103 (22,1%)	75 (18,9%)	28 (40,0%)	$p<0,001$
Fumător actual	61 (13,1%)	49 (12,4%)	12 (17,1%)	$p=0,335$
Fumat >20 pachete-an	49 (10,5%)	21 (5,3%)	28 (40%)	$p<0,001$

Pacienții raportează în proporție de 91,8% ($n=428$) un istoric de încadrare în muncă, dar la momentul evaluării, 10 pacienți (2,1%) erau fără ocupație și 52 de paciente (11,2%) erau femei casnice. Deși majoritatea sunt pensionari ($n=318$; 68,2%), 23,4% ($n=109$) s-au pensionat pe motive medicale, fiind în

evidențele Comisiilor de Expertiză a Capacității de Muncă teritoriale. Menționăm că 161 dintre pacienții din cohorta studiată beneficiază și de certificat de handicap, având o pondere de 36,5% din întregul lot. Vârsta pacienților la debutul artritei reumatoide a fost de $50,93 \pm 14,35$ ani, fiind depistate 6 cazuri cu debut juvenil, în primii 16 ani de viață.

Durata medie a bolii la momentul înrolării în grupul de studiu a fost de $10,66 \pm 9,71$ ani, fiind diferită semnificativ statistic pe sexe. Artrita reumatoidă debutează cu 5 ani mai devreme la femei decât la bărbați ($50,18 \pm 13,89$ față de $55,2 \pm 16,16$), această diferență înregistrând semnificație statistică ($p=0,017$) (Tabel 17). Intervalul între debutul bolii și confirmarea diagnosticului, la nivelul întregului lot de studiu, a fost de peste 1 an, înregistrându-se în medie o valoare de $15,57 \pm 24$ luni.

Tabel 17 : Diferențe între sexe privind debutul bolii

Variabilă	Bărbați	Femei	p
Vârsta la debut	$55,2 \pm 16,16$	$50,18 \pm 13,89$	0,017
Vechime boală	$8,57 \pm 10,88$	$11,03 \pm 9,46$	0,056
Interval debut-diagnostic (luni)	$18,19 \pm 27,38$	$14,64 \pm 22,36$	0,245
Interval debut DMARD (luni)	$19,19 \pm 27,33$	$19,25 \pm 34,89$	0,989

Factorul reumatoid (FR) a fost identificat la 373 de pacienți (80%), fiind prezent în titru înalt, de peste 3 ori limita superioară a normalului, la 54,9% din cazuri ($n=256$), cu o pondere crescută (68,6%) în rândul pacienților intens seropozitivi.

Anticorpii anti-CCP au fost identificați la 339 de pacienți, fiind prezenți în titru înalt la 62,4% din lotul analizat, cu pondere crescută ($n=207$; 74,2%) în rândul pacienților seropozitivi pentru anticorpii anti-CCP. Diagnosticul artritei reumatoide a fost stabilit tardiv, la peste 1 an de la debutul simptomatologiei, lotul fiind caracterizat de un interval mediu debut-diagnostic de $15,5 \pm 24,00$ luni (Tabel 19).

Tabel 19 Diferențele privind momentul diagnosticului în funcție de factorul reumatoid

Variabilă	Total cazuri	Bărbați FR pozitiv	Bărbați FR negativ	Femei FR pozitiv	Femei FR negativ
Interval debut-diagnostic (luni)	15.57 ± 24	13.61 ± 19.68	18.14 ± 28.01	18.35 ± 26.23	15.15 ± 23.29
Interval debut DMARD (luni)	20.53 ± 36.45	14.1 ± 19.79	19.13 ± 27.97	19.35 ± 26.11	20.76 ± 37.71

Similar, în ceea ce privește inițierea terapiei, se înregistrează o întârziere de peste 1 an: durata medie de la debutul simptomatologiei până la inițierea tratamentului modificador de boală a fost de $20,53 \pm 36,45$ luni.

Tabel 20, Diferențele privind momentul diagnosticului la pacienții cu anticorpi anti-CCP pozitivi

Variabilă	Bărbați	Femei	p
Vârsta la debut (ani)	$54,33 \pm 13,45$	$49,11 \pm 13,00$	0,009
Interval debut-diagnostic (luni)	$21,13 \pm 31,35$	$14,13 \pm 21,09$	0,05
Interval debut DMARD (luni)	$22,16 \pm 31,35$	$20,05 \pm 37,76$	0,979

Tabel 21: Caracteristicile imunologice ale lotului în funcție de expunerea la tutun

Variabilă	Pacienți cu istoric de fumat (152)	Pacienți fără istoric de fumat (314)	p
FR pozitiv	125 (82,2%)	248 (79%)	0,459
FR > 3 VN	95 (62,5%)	161 (51,3%)	0,023
Anticorpi anti-CCP pozitivi	118 (77,6%)	221 (70,4%)	0,12
Ac anti-CCP ≥ 3 VN	110 (72,4%)	181 (57,6%)	0,002
FR și anti-CCP pozitivi	102 (67,1%)	168 (53,5%)	0,007
FR și anti-CCP >3xVN	80 (52,6%)	109 (37,4%)	<0,001

Istoricul de expunere la fumat nu se asociază cu o rată semnificativ mai mare a pozitivării autoanticorpilor (FR, anticorpi anti-CCP), dar se corelează cu titrurile înalte ale acestora, la valori ale FR de peste 3 ori mai mari decât limita superioară a normalului ($n=95$; 62,5%; $p=0,023$), și la fel pentru anticorpii anti-CCP

(n=110; 74,2%; p=0,002). Peste jumătate din pacienții care sunt pozitivi pentru ambii biomarkeri (FR și anti-CCP) și intens pozitivi sunt fumători, iar diferențele sunt înalt semnificative statistic (p=0,007; respectiv p<0,001) (Tabel 21).

Expunerea la fumat, la debutul bolii, se asociază semnificativ statistic cu pozitivarea FR și a anticorpilor anti-CCP, atât în analiza ca biomarker izolat sau cumulați, indiferent de titrul acestora, dar mai ales la valori crescute de peste 3 ori valoarea normală (p<0,001) (Tabel 22).

Tabel 22. Modificarile imunologice în funcție de expunerea la tutun la debutul bolii.

Variabilă	Fumător la debut (103)	Nefumător la debut (363)	p
FR pozitiv	91 (88,3%)	282 (77,7%)	0,017
FR > 3 VN	73 (70,9%)	183 (50,4%)	<0,001
Anticorpi anti-CCP pozitivi	85 (82,5%)	254 (70%)	0,007
Ac anti-CCP ≥ 3 VN (291)	79 (76,7%)	212 (58,4%)	0,001
FR și anti-CCP pozitivi	74 (71,8%)	196 (54,0%)	<0,001
FR și anti-CCP intens pozitivi	60 (58,3%)	129 (35,5%)	<0,001

Datorită depistării tardive a bolii, cu o durată mai mare de un an a simptomelor și semnelor clinice, lotul este caracterizat de o incidență mare a modificărilor erozive, care sunt raportate la 70,4% dintre pacienți (n=328). Formele erozive, cu distrucții articulare severe și anchiloze, sunt întâlnite în 30% din cazuri, implicit la 140 de pacienți. Femeile au modificări erozive în proporție de 72,2%, mai des decât bărbații (60%), această diferență înregistrând semnificație statistică (p=0,047). Pozitivitatea anticorpilor anti-CCP face să scadă semnificativ statistic diferența între sexe: în sublotul de pacienți cu anticorpi anti-CCP pozitivi (n=339), eroziunile au fost identificate la 78,8% din femei și 64,7% din bărbați (p=0,032). Pozitivarea factorului reumatoid se asociază de asemenea cu o incidență mare a eroziunilor, identificate la 73,7% (n=275) din pacienții FR (+) și la 77,7% (n=199) din cei cu titruri înalte ale FR. (Tabel 23).

Tabel 23. Modificarile erozive și autoanticorpii

Variabilă	Modificări erozive prezente (328)	Fără modificări erozive (138)	p
FR pozitiv (N=373)	275 (83,8%)	98 (71%)	0,001
FR > 3 VN (N=256)	199 (60,7%)	57 (41,3%)	<0,001
Ac anti-CCP pozitivi (N=339)	260 (79,3%)	79 (57,2%)	<0,001
Ac anti-CCP > 3 VN (N=291)	227 (69,2%)	64 (46,4%)	<0,001
FR și anti-CCP pozitivi (N=270)	218 (66,5%)	52 (37,7%)	<0,001
FR și anti-CCP pozitivi > 3 VN	151 (46,0%)	38 (27,5%)	<0,001

Cel mai important parametru asociat cu prezența modificărilor erozive este vechimea bolii, pacienții cu eroziuni având în medie o durată a bolii de 13,09 ± 9,43 ani, aproape de trei ori mai mare decât cea a pacienților fără aceste modificări (4,50 ± 7,46 ani), diferența fiind semnificativă statistic (p<0,001). Intervalul dintre debutul bolii și inițierea terapiei este mai important decât cel dintre debut și diagnostic, pacienții cu modificări erozive având în medie 9 luni de întârziere a terapiei (p=0,002) (Tabel 24).

Tabel 24. Relația dintre modificările erozive și întârzierea terapiei.

Variabilă	Eroziuni prezente (324)	Eroziuni absente (128)	p
Vârsta la debut	49,34 ± 13,55	54,73 ± 15,48	0,058
Interval debut-diagnostic (luni)	16,52 ± 23,74	11,79 ± 21,43	0,071
Interval debut DMARD (luni)	21,94 ± 37,22	12,40 ± 21,72	0,002
Vechime boală	13,09 ± 9,43	4,5 ± 7,46	<0,001

Istoricul manifestărilor extraarticulare a fost consemnat, de-a lungul timpului, la 296 de pacienți din cohorta de studiu. Manifestările extraarticulare la momentul diagnosticării bolii au fost polimorfe: Se remarcă o incidență crescută a anemiei (n=180; 38,64%) și redusă a nodulilor reumatoizi (n=45; 12,5%). Trombocitopenia a fost prezentă în 15 cazuri (3,21%), iar leucopenia la 10 pacienți (2,14%). Afectarea

neurologică a fost menționată în 5,36% din cazuri, fiind reprezentată de polineuropatii (n=15; 3,21%) și sindromul de tunel carpian (n=10; 2,14%).

Manifestările intratoracice au fost variate: 13 cazuri (2,78%) cu noduli pulmonari reumatoizi, 10 cazuri de fibroză pulmonară (2,14%), 7 cazuri cu pleurezie (1,5%) și 4 cazuri de pericardită (0,85%). Sindromul Sicca a fost observat la 14 pacienți (3%), iar keratoconjunctivita sicca la 3 pacienți. S-au raportat, de asemenea, 5 cazuri de adenopatii generalizate, 5 cazuri de sindrom Raynaud, 4 cazuri de vasculită cutanată și alte manifestări precum sindrom febril prelungit, episclerită, eritem pernio și miopatii. Aceste manifestări au putut coexista, fiind identificate 31 de cazuri de asocieri extraarticulare.

Manifestările extraarticulare sunt mai frecvente la pacienții cu boală avansată; 97% dintre ele fiind identificate la pacienți (n=287) cu o vechime a bolii de peste 1 an ($p<0,001$). La pacienții cu boală erozivă, aceste manifestări apar la 75% dintre bolnavi (n=246).

Pacienții au raportat în medie $8,23 \pm 7,99$ articulații dureroase și $2,77 \pm 4,09$ articulații tumefiate. Numărul articulațiilor dureroase nu diferă semnificativ în funcție de sex (bărbați: $9,17 \pm 8,08$ vs. femeile: $8,06 \pm 7,98$, $p=0,286$), dar bărbații au mai multe articulații tumefiate ($4,19 \pm 4,78$) comparativ cu femeile ($2,52 \pm 3,91$) ($p<0,001$).

Statutul de mare fumător influențează numărul articulațiilor dureroase. Marii fumători raportează $10,39 \pm 8,7$ articulații dureroase, comparativ cu $5,62 \pm 5,38$ la femeile mari fumătoare ($p=0,006$). Similar, numărul articulațiilor tumefiate este mai mare la bărbații cu expunere de peste 20 pachete-an ($4,68 \pm 5,53$) față de femei ($3,57 \pm 4,15$) ($p=0,049$). Această diferență se menține și la fumătorii activi, unde bărbații au mai multe articulații tumefiate ($5 \pm 5,36$) decât femeile ($2,73 \pm 3,43$) ($p=0,012$).

Tabel 26: Fumatul și afectarea articulară

Variabila	Articulații tumefiate			Articulații dureroase		
	Barbati	Femei	P	Barbati	Femei	P
Lotul studiat	4.19±4.78	2.52±3.91	<0.001	9.17±8.08	8.06±7.98	0.587
Expunere>20 PA (n=49)	4.68±5.53	3.57±4.15	0.049	10.39±8.7	5.62±5.38	0.006
Fumatori actual (61 pacienți)	5.00±5.36	2.73±3.43	0.012	10.42±7.14	7.51±6.64	0.477

Intensitatea durerii a fost evaluată prin scala analogă vizuală (VAS), cu un scor mediu de $51,95 \pm 26,15$ mm raportat de pacienți. Nu au fost diferențe semnificative între bărbați și femei în ceea ce privește intensitatea durerii (bărbați: $54,64 \pm 26,27$ mm vs. femei: $51,48 \pm 26,14$ mm, $p=0,89$). Pacienții cu titruri mari ale anticorpilor anti-peptid ciclic citrulinat au raportat o percepție mai severă a durerii ($52,44 \pm 27,02$ mm) față de cei cu titruri scăzute ($51,14 \pm 24,70$ mm) ($p=0,042$).

Reactanții de fază acută au fost crescuți, cu o valoare medie a VSH de $36,48 \pm 32,82$ mm/h. Proteina C reactivă a avut o valoare medie de $1,63 \pm 3,56$ mg/dl, de peste 3 ori limita normalului.

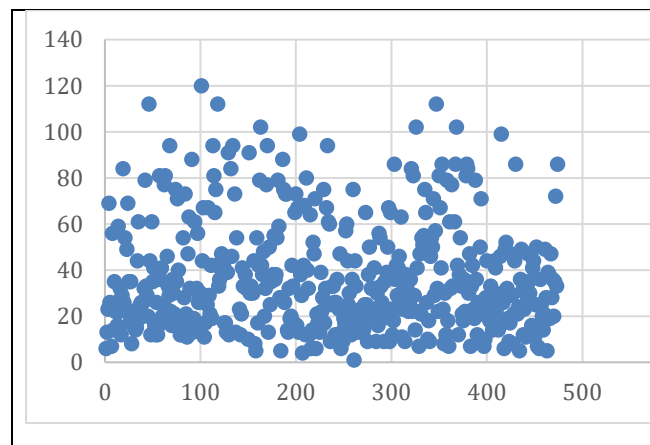


Figura 11: Distribuția valorilor VSH la pacienții cu AR

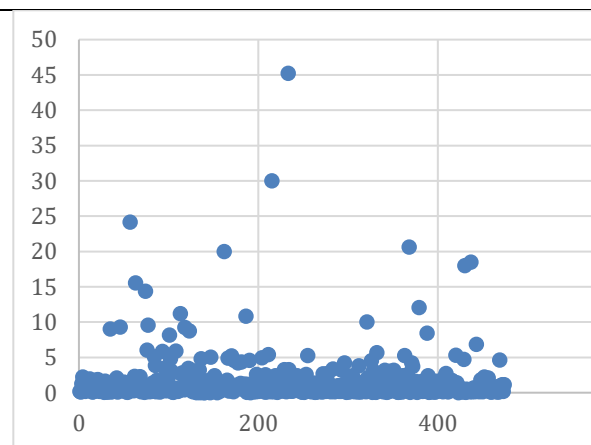


Figura 12: Distribuția valorilor PCR la pacienții cu artrita reumatoidă

Valorile crescute ale VSH sunt asociate cu boala erozivă ($p=0.001$), prezenta anticorpilor anti CCP ($p=0.004$) și a factorului reumatoid ($p<0.001$) (tabel 27). Bărbații au avut valori semnificativ mai mari ale proteinei C reactive ($2,82 \pm 4,27$ mg/dl) comparativ cu femeile ($1,42 \pm 3,39$ mg/dl) ($p=0,002$)

Tabel 27. Reactanții de faza acută și modificările imunologice

Variabila	VSH (mm/h)	p	PCR (mg/dl)	p
Barbați	39.65±27.88	0.228	2.82±4.27	0.002
Femei	35.92±23.01		1.42±3.39	
FR pozitiv	38.69±24.69	<0.001	1.73±3.69	0.211
FR negativ	27.56±17.36		1.22±2.96	
Ac anti CCP pozitivi	38.44±24.31	0.004	1.8±3.81	0.1
Ac anti CCP negativi	31.27±21.63		1.19±2.77	
Eroziuni prezente	38.74±23.83	0.001	1.64±3.03	0.938
Eroziuni absente	31.13±22.95		1.61±4.60	

Activitatea artritei reumatoide a fost evaluată folosind indici compoziti. SDAI a avut o valoare medie de $22,61 \pm 15,79$ la nivelul lotului studiat. Cohorta analizată a raportat o valoare medie a CDAI de $20,97 \pm 14,71$. Valoarea medie a scorului DAS28-VSH a fost de $4,74 \pm 1,61$, ținta terapeutică fiind atinsă la sub o cincime din pacienții lotului (19,6%). Scorul DAS28-PCR a înregistrat o valoare medie de 4.41 ± 1.8 . În cazul acestui parametru, ținta terapeutică a fost atinsă la 32,8% din pacienți (Tabel 28). Modificarile erozive se asociază în mod constant cu valorile crescute ale acestor indici compoziti.

Tabel 28: Activitatea bolii în artrita reumatoidă:

Grad de activitate	SDAI	CDAI	DAS28-VSH	DAS28-PCR
Remisiune	5.8%	6%	8.2%	19.4%
Activitate scăzută	20.9%	18.9%%	11.4%	13.4%
Activitate moderată	36.1%	34.6%	40.1%	38.1%
Activitate înaltă	37.2%	40.4%	40.3%	29.1%

Majoritatea pacienților din lotul studiat au prezentat un istoric complex al medicației. În ceea ce privește medicația modificatoare de boală convențională, predomină proporția pacienților cu cel puțin 3 DMARD în antecedente (269 pacienți, 57.77%). Se remarcă un sublot de 5 pacienți cu 6 DMARD, la schemele de terapie convenționale adăugându-se și medicamente mai puțin folosite (ciclosporină, săruri de aur, azatioprină).

Majoritatea pacienților din lot (412 pacienți, 88.4%) au avut istoric de folosire a metotrexatului, iar în prezent, aproape jumătate dintre pacienți (241 de pacienți reprezentând 51.7%) folosesc acest DMARD. Ineficiența metotrexatului a fost raportată de 74 de pacienți (15.87%). Majoritatea pacienților tratați cu Metotrexat au reclamat reacții adverse (215 pacienți, 46.6%), Statutul de non-responder la Metotrexat este corelat cu prezența eroziunilor juxtaarticulare ($p<0.001$), dar nu cu modificările imunologice precum titrul înalt al anticorpilor anti-CCP ($p=0.307$) sau al factorului reumatoid ($p=0.098$).

Datele privind istoricul de leflunomide au putut fi colectate la 455 de pacienți. Majoritatea pacienților (287, 63.1%) au avut în istoricul medicației acest DMARD, 135 de pacienți continuând scheme terapeutice ce includ acest agent. Din totalul pacienților care au luat acest DMARD de-a lungul timpului, 73 de pacienți au raportat ineficiența terapiei, iar 120 (26.37%) au acuzat reacții adverse.

Antecedentele de folosire a sulfasalazinei au fost raportate de 267 de pacienți din lotul studiat, la momentul examinării 113 pacienți continuând terapia cu acest DMARD. Reacții adverse la acest tratament au fost raportate de 114 pacienți, reprezentând 42.69% din totalul pacienților tratați cu acest agent terapeutic, iar ineficiența terapiei a fost consemnată în cazul a 94 de pacienți (35.2% din pacienții cu istoric de sulfasalazină).

Hidroxiclorochina a fost folosită de-a lungul timpului la aproape jumătate din pacienți (243 de pacienți, 52.1%) din lotul analizat, la momentul evaluării fiind sub acest medicament modificador de boală 109 pacienți (23.4%). Un sfert (62 de pacienți, 25.51%) din pacienții expuși la hidroxiclorochina au raportat reacții adverse, iar la 84 de pacienți (34.56%) a fost consemnată ineficiența terapiei.

Terapia biologică a fost necesară la 156 din pacienții lotului analizat, reprezentând 33.5% din cohorta studiată. Accesul la terapiile biologice pare să fie similar, indiferent de mediul în care locuiesc pacienții: 34.1% pentru pacienții domiciliați în mediul urban și 30.9% pentru mediul rural ($p=0.62$).

Pacienții cu terapie biologică au mai frecvent un titru înalt al anticorpilor anti-CCP (70.5%), comparativ cu pacienții care urmează actual un tratament convențional (58.4%) ($p=0.01$). Pacienții care au beneficiat de terapie biologică au o proporție mai mare de modificări erozive (84.6%), comparativ cu 63.2% ($p<0.001$).

Istoricul de corticoterapie a fost identificat la 326 pacienți, actual fiind în tratament corticosteroid 172 pacienți (36.9%). Durata totală a tratamentului corticosteroid a fost de 3.54 ± 3.67 (limite 0.1-22 ani)

Din cei 422 de pacienți care au acceptat să fie testați pentru aceste infecții, 14 pacienți (3.31%) au avut Ag HBs pozitiv, iar 27 de pacienți (6.39%) au avut pozitivi anticorpi anti-HCV. Majoritatea pacienților din lotul studiat au factori de risc cardiovascular: 232 (49.8%) din pacienți erau hipertensivi, 180 (38.62%) pacienți au fost diagnosticați cu dislipidemie, iar 51 (10.9%) erau diabetici. Istoricul de infarct miocardic a fost documentat la 9 pacienți (1.9%) din lotul analizat, iar 20 de pacienți (4.3%) au avut antecedente patologice personale de accident vascular cerebral (incluzând și accidentele ischemice tranzitorii). Majoritatea pacienților relatează consum de antiinflamatorii nesteroidiene (376 pacienți, raportând necesar de AINS 14.07 ± 7.55 zile/lună).

STUDIUL 2. EVALUAREA MODIFICĂRILOR IMAGISTICE PULMONARE LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

2.1 Obiective:

Evaluarea spectrului manifestărilor respiratorii la pacienții cu artrită reumatoidă

2.2. Material și metodă.

Lotul evaluat cuprinde 92 de pacienți cu artrita reumatoidă. Pacienții au fost diagnosticați conform criteriilor ACR/EULAR 2010. Toți pacienții au fost recrutați de la Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Ap. Andrei" din Constanța, începând cu ianuarie 2017 până în decembrie 2019. Toți pacienții au fost supuși radiografiei toracice postero-anterioare (P-A) și HRCT toracic. Imaginile HRCT au fost evaluate independent de către radiolog, reumatolog și pneumolog.

2.3. Rezultate:

Lotul evaluat imagistic constă în 92 pacienți, predominant de sex feminin (79.3 % femei, 20,7% bărbați), majoritatea caucazieni (92.4%), cu domiciliul în mediul urban (69.6%) cu o vârstă medie de 63.77 ± 11.56 ani. Majoritatea pacienților sunt supraponderali sau obezi, iar indicele de masă corporală (IMC) mediu a fost de $29,53 \pm 28.07$. (tabel 30).

Tabel 30: Date demografice ale pacienților cu artrita reumatoidă

Variabila	Număr (%)	Valoare medie și deviație standard
Vârsta actuală (ani)		63.77 ± 11.56
Femei	73 (79.3%)	
Caucazieni	85 (92,4%)	
Urban	64 (69.6%)	
Fumători vreodată	39(42.9%)	
Fumători actual	15 (16.3%)	
Pachete-an la debut		20.43 ± 17.89
Pachete-an actual		$18.19 \pm 17,26$
IMC (Kg/m ²)		$27,19 \pm 5,17$

Istoricul de fumat a fost identificat la 42.9% din pacienți, la momentul evaluării 16.3% fiind în continuare fumători. Pentru pacienții cu istoric de fumat expunerea la tutun a fost de 18.19 ± 17.26 pachete-an la momentul evaluării. La momentul debutului bolii, pacienții fumători aveau o expunere de 20.43 ± 17.89 pachete-an.

Cazurile de artrită reumatoidă constituită au fost identificate în proporție de 98.9%, pacienții având o vechime a bolii de 15.00 ± 11.55 ani. Vârsta medie la debutul bolii a fost de 50.7 ± 15.25 ani.

Modificările erozive au fost identificate la 76.1% din pacienți iar anchilozele au fost prezente la 40.2% din pacienți. (tabel 31) Majoritatea pacienților (90,2%) au avut factorul reumatoid pozitiv (FR), iar anticorpii anti peptid ciclic citrulinat (anti CCP) au fost prezenți la 81,5% din pacienți.

Tabel 31: Date clinice ale pacienților cu artrita reumatoida

Variabila	Număr (%)	Valoare medie și deviație standard
Vârsta la debut (ani)		50.7 ± 15.25
Vechime boală		15.00 ± 11.55 ani
Eroziuni	70 (76.1%)	
Anchiloze	37 (40.2%)	
FR pozitiv	83 (90.2%)	
Anticorpi Anti CCP pozitivi	75 (81.5%)	$27,19 \pm 5,17$

Pacienții au prezentat în proporție de 70.7% simptomatologie respiratorie, dispneea de efort reprezentând principalul simptom (64.1%).(Tabel 33).

Tabel 33. Simptomatologia respiratorie la pacienții cu artrită reumatoidă

Variabila	Număr (%)
Acuze respiratorii	65 (70.7%)
Dispnee la efort	59 (64.1%)
Tuse seacă	46 (50%)
Tuse productivă	15 (16.3%)

Anomaliile radiografice au fost prezente în 50% din cazuri iar 71 din pacienți (77,2%) au prezentat modificări la examenul CT toracic. Modificările pulmonare evidențiate CT se corelează cu vârsta la debutul bolii ($p=0,013$), cu modificările radiografice și cu prezența simptomatologiei (tabel 34).

Tabelul 34. Caracteristicile principale ale pacienților cu modificări CT

Variabilă	CT (+) (n=71)	CT (-) (n=21)	P
Femei	55 (77,5%)	18 (85,7%)	0,547
Vârsta	$64 \pm 11,43$	$63 \pm 12,24$	0,73
Istoric de fumat	31 (43,7%)	8 (38,1%)	0,776
Durata bolii	$13,8 \pm 9,88$	$19,00 \pm 15,59$	0,071
FR pozitiv	65 (91,7%)	18 (85,7%)	0,42
Boală activă (activitate moderată/mare)	44 (62%)	12 (57,1%)	0,69
Eroziuni	54 (76,1%)	16 (76,2%)	0,9
Metotrexat	40 (56,3%)	10 (47,6%)	0,481
Simptome respiratorii	59 (83,1%)	6 (28,6%)	<0,001
Anomalii radiografice toracice	44 (62,0%)	2 (9,5%)	<0,001

Cele mai frecvente anomalii CT pulmonare se înregistrează la nivelul parenchimului pulmonar, atenuarea liniară, opacitățile în geam mat, consolidarea spațiului aerian, aspectul de "fagure de miere" și distorsiunea arhitecturală fiind anomalii structurale caracteristice bolii pulmonare interstițiale (ILD) (9) (Tabelul 35 și Tabelul 36). Ele sunt urmate de modificările CT sugestive pentru afectarea căilor aeriene (AD) (dilatarea bronșică și îngroșarea peretelui bronșic). Modificările pleurale au fost identificate la 28 de pacienți

(39,43%), astfel: 21 de cazuri prezentau imagistic îngroșarea pleurei, 2 pacienți un revărsat pleural izolat și în 5 cazuri aceste modificări coexistau.

Tabelul 35. Tipurile principale de leziuni identificare

Tip de leziune (%)	N=71
Atenuare liniară (reticulară)	52%
Atenuare nodulară	39,43%
Dilatarea bronșică (bronșiectazii)	33,8%
Îngroșarea peretelui bronșic	11,26%
Anomalii pleurale	39,43%
Ganglioni limfatici măriți	29,57%
Emfizem	28,16%
Atenuare de tip sticlă mată	9,85%
Consolidarea spațiului aerian	8,45%
Aspect de fagure de miere	7,04%
Distorsiune arhitecturală	5,63%

Tabelul 36. Cauzele principale ale leziunilor pulmonare (N=71)

TIP DE AFECTARE	Modificari imagistice	Procent
BOALA PULMONARA INTERSTITIALA	Opacitate tip sticlă mată	9,85%
	Model reticular	52%
	Aspect de fagure de miere	7,04%
	Consolidare	8,45%
	Distorsiune arhitecturală	5,63%
BOALA CĂILOR AERIENE (AD)	Bronșiectazie	33,8%
	Îngroșarea peretelui bronșic	11,26%
LEZIUNE NODULARĂ	Pattern nodular	39,43%
ALTELE	Îngroșarea pleurei	36,6%
	Revărsat pleural	9,8%
	Leziuni emfizematoase	28,16
	Ganglioni limfatici măriți	29,57%

Fibroza pulmonară se corelează cu durata bolii ($p=0,012$), cu boala erozivă ($p=0,045$), cu prezența acuzelor respiratorii ($p=0,023$): tuse ($p=0,003$), dispnee la efort ($p=0,026$), fără a se corela cu modificările radiografice pulmonare (Tabel 38).

Tabel 38: Caracteristicile pacienților cu poliartrită reumatoidă și fibroză pulmonară (N=37)

Variabila	Modificări fibrotice prezente (N=47)	Modificări fibrotice absente (N=55)	p
Sex feminin	30 (81.1%)	43 (78.2%)	0.789
Fumător vreodată	16 (43.2%)	23 (41.8%)	0.531
Fumător la debut	14 (38.7%)	15 (27.3%)	0.361
Fumător actual	4 (10.8%)	11 (20.4%)	0.388
FR pozitiv	34 (91.9%)	49 (89.1%)	0.736
Anti CCP	31 (83.8%)	44 (80.0%)	0.780
Eroziuni	32 (86,5%)	38 (69.1%)	0.045
Anchiloze	16 (43.2%)	21 (38.2%)	0.669
Simptome respiratorii	31 (83.8%)	65 (70.7%)	0.035
Tuse seacă	26 (70.3%)	20 (36.4%)	0.003
Dispnee la efort	29 (78.4%)	30 (54.5%)	0.026
Rg pulmonară normală	14 (37.8%)	32 (58.2%)	0.088

Modificările pleurale sunt asociate de asemenea cu acuzele respiratorii ($p=0,002\%$) și coexistența altor leziuni: noduli sechelari ($p=0,012$), sechele fibroase bacilare ($p<0,001$) și bronșiectazii ($p=0,015$) (Tabel 39).

Studiul nostru a arătat că pacienții cu AR au avut modificări semnificative la HRCT toracic, în proporții mai mari sau similare în comparație cu alte studii care investighează aspectele HRCT pulmonare la pacienții cu AR de lungă durată (Tabelul 40) (68,69, 70).

Tabelul 40: Caracteristicile clinice și demografice ale pacienților cu AR cu anomalii CT

Variabilă	Andronache, 2021	Remy-Jardin, 1994	Cortet, 1997	Youssef, 2012	Shawky, 2020	Tanaka, 2020
Pacienți evaluați HRCT	92	77	64	36	82	208
Vârsta (ani)	63,77 ± 11,56	57 ± 9	58,8 ± 10,6	48,5 (mediană)	59,43 ± 3,68	59,25 ± 13,16
Durata bolii (ani)	15,00 ± 11,55	12 ± 8	12 ± 9,2	8 (mediană)	6,01 ± 2,02	7,94 ± 9,31
FR (+)	83 (90,2%)	NA	76,5%	28 (77,8%)	64 (78,8%)	175 (84,1%)
Istoric de fumat	39 (42,9%)	8 (10,38%)	23,5%	0	16 (19,5%)	97 (46,8%)
Simptome respiratorii	65 (70,7%)	27 (35,06%)	-	NA	35 (42,7%)	21 (10,1%)
Constatări CT	71 (77,2%)	38 (49%)	55/68 (80,9%)	17 (47,2%)	47 (57,3%)	146 (70,2%)

În studiul nostru, atenuarea liniară (reticulatia), semn al bolii pulmonare interstițiale, este constatarea CT cel mai frecvent întâlnită (52%). Dintre cei 71 de pacienți care prezentau anomalii la HRCT, cea mai prevalentă caracteristică la pacienții noștri a fost atenuarea nodulară, fiind identificată la 45 de pacienți (63,38%). Totuși, 14 (19,71%) cazuri de noduli pulmonari au avut o localizare apicală și au asociat modificări fibrotice, fiind astfel considerate sechele tuberculoase. Reticulatia a fost o altă caracteristică prevalentă, fiind identificată la 37 de pacienți (52%), urmată de implicarea pleurală (revărsat pleural sau îngroșare) (39,43%) și bronșiectazii (33,8%) (tabel 41).

Tabelul 41 Anomalii CT toracice la pacienții cu AR

Tip de leziune (%)	Andronache 2021 (n=71)	Remy-Jardin 1994 (n=77)	Cortet 1997 (n=68)	Tanaka 2004 (n=63)	Mori 2008 (n=61)	Youssef 2012 (n=36)	Shawky 2020 (n=82)	Tanaka 2020 (n=146)
Dilatarea bronșică (bronșiectazii)	33,8%	30%	30,5%	75%	49,2%	36,1%	12,2%	41,3%
Îngroșarea peretelui bronșic	11,26%	-	-	-	18%	-	17,1%	-
Atenuare nodulară	39,43%	22%	28%	49%	47,5%	11,1%	29,2%	21,6%
Atenuare liniară (reticulare)	52%	18%	-	98%	13,1%	22,2%	-	20,2%
Atenuare de tip sticlă mată	9,85%	14%	17,1%	90%	26,2%	11,1%	24,2%	6,3%
Aspect de fagure de miere	7,04%	10%	2,9%	60%	9,8%	5,6%	12,2%	6,7%
Consolidarea spațiului aerian	8,45%	6%	-	35%	4,9%	-	8,5%	7,7%
Distorsiune arhitecturală	5,63%	6%	-	62%	0	-	-	-
Emfizem	28,16%	5%	-	24%	-	5,6%	-	-
Prinderea aerului	-	-	25%	43%	-	-	-	-
Ganglioni limfatici măriți	29,57%	9%	-	20%	-	-	-	-
Anomalii pleurale	39,43%	16%	1,5%	29%	-	5,6%	-	-

Prevalența bronșiectaziilor a fost identificată la 24 dintre pacienți (26,1%). Prezența bronșiectaziilor este corelată cu tusea seacă ($p=0,031$), tusea productivă ($p=0,021$), durerea toracică ($p=0,011$), cu modificările

pleurale ($p=0,015$), cu prezența sechelelor bacilare precum nodulii pulmonari sechelari ($p=0,001$) și sechelele fibroase ($p=0,02$). (Tabel 42)

Tabel 42. Caracteristicile pacienților cu bronșiectazii și artrită reumatoidă

VARIABILĂ	BRONȘIECTAZII (N=24)	FĂRĂ BRONȘIECTAZII (N=68)	P
Bărbați	6 (25%)	13 (19,2%)	0,565
Fumat	8 (33,3%)	31 (45,6%)	0,344
FR pozitiv	21 (87,5%)	62 (91,2%)	0,692
Anti CCP	20 (83,3%)	55 (80,9%)	0,79
Simptome respiratorii	22 (91,7%)	43 (63,2%)	0,009
Tuse seacă	17 (70,8%)	29 (42,6%)	0,031
Dispnee de efort	18 (75%)	41 (60,3%)	0,225
Schele fibroase TB	8 (33,3%)	7 (10,3%)	0,020
Afectare pleurală	12 (50%)	16 (23,5%)	0,015
Noduli sechelari TB	17 (70,8%)	21 (30,9%)	0,001

STUDIUL 3. EVALUAREA PROBELOR FUNCȚIONALE RESPIRATORII LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Obiectiv:

Evaluarea probelor funcționale respiratorii (spirometrie, DLCO) la pacienții cu artrită reumatoidă.

Material și metodă:

Au fost evaluați 149 pacienți cu AR diagnosticați conform criteriilor ACR/EULAR 2010. Pentru toți pacienții incluși s-au colectat date demografice, date clinice și paraclinice. Tuturor pacienților li s-au efectuat spirometria și DLCO.

Rezultate

Lotul evaluat constă în 149 de pacienți, majoritatea femei (85,8%), cu o vârstă medie de $61,91 \pm 11,56$ ani și o vechime a bolii de $10,35 \pm 10,78$ ani. Istoricul de fumat a fost identificat la 37,6% din pacienți, 38 (25,5 %) fiind fumători la debutul bolii. (Tabel 47)

La momentul evaluării 14,9% din pacienți erau în continuare fumători.

Marii fumători (pacienți cu expunere la fumat de peste 20 pachete-an) au fost identificați în proporție de 13,4% din întregul lot.

Tabel 47. Caracteristicile lotului studiat

Caracteristici	Nr (%)
Sex feminin	129 (86,6%)
Vârsta	$61,88 \pm 11,73$ ani
IMC (Kg/mp)	$27,36 \pm 4,94$
Fumător vreodată	56(37,6%)
Fumător actual	22 (14,8%)
Fumător la debutul bolii	38 (25,5%)
Fumat >20 PA (marii fumători)	20 (13,4%)

Majoritatea pacienților (125 pacienți, 83%) au avut factorul reumatoid (FR) pozitiv, titruri mari (peste 3 ori limita superioară a normalului) fiind identificate la 82 (55%) pacienți, iar anticorpii anti-peptid ciclic citrulinat (anti-CCP) au fost identificați la 118 (79%) pacienți, iar 67,1% dintre pacienți au avut titruri înalte ale acestor autoanticorpi.

La momentul evaluării 86 pacienți erau în tratament cu Metotrexat, 41 urmau tratamentul cu Leflunomida, iar 52 pacienți (34,9%) erau în tratament cu agenți biologici. Simptomatologia respiratorie a fost prezentă la 43 pacienți, reprezentând 28,9% din lotul studiat. Principalele simptome acuzate au fost reprezentate de tusea seacă (27 pacienți, 18,1 %) și dispnee (26 pacienți, 17,4%), urmate fiind de tusea productivă (18

pacienți, 12.1%). Spirometria a evidențiat un pattern normal în majoritatea cazurilor (116 pacienți, 77.9%), obstrucție la 14 pacienți, un pattern mixt la 12 pacienți (8.1%) și restricție la 7 pacienți (4.7%). Disfuncția ventilatorie de tip restrictiv a fost identificată în totalitate la femei. Obezitatea se corelează cu prezența disfuncției ventilatorii restrictive, $p=0.001$ (Tabel 49).

Tabel 49: Disfuncția ventilatorie și IMC

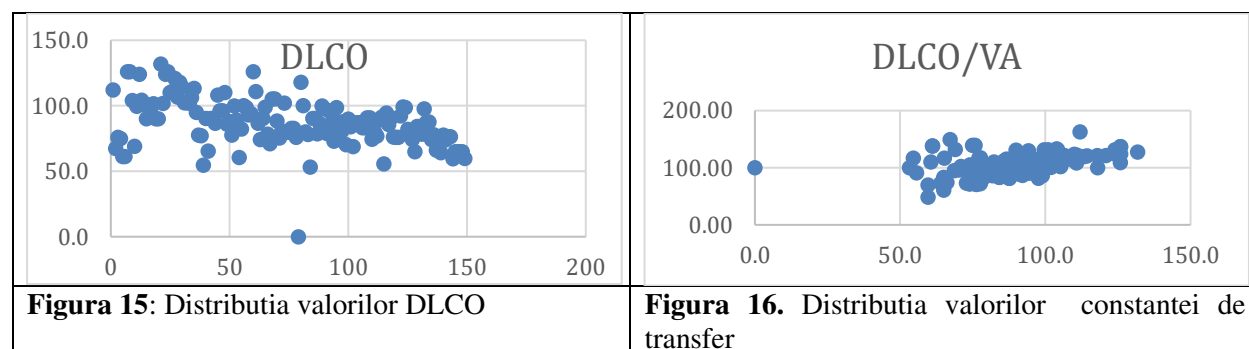
Variabila	IMC (kg/mp) (medie, deviatie standard)	p
Spirometrie normala	27.03±4.68	p<0.001
Restricție	32.19±2.94	
Obstrucție	25.31±3.15	
Mixt	12±7.33	

Valori normale ale DLCO au fost identificate la 98 (65.8%) din pacienți, 46 (30.9%) au prezentat o scădere ușoară a DLCO iar 3.4% o scădere moderată (Tabel 51), prezentând o distribuție heterogenă cu o plajă largă a valorilor (Figura 15). Scăderea constantei de transfer ($KCO = DLCO/VA$) a fost înregistrată la 14 pacienți (9.4%), având valori peste 60% în majoritatea cazurilor (Figura 16).

Tabel 51: DLCO și constanta de transfer la lotul analizat.

	DLCO	KCO
NORMAL	98 (65.8%)	135 (90.6%)
USOR SCAZUT	46 (30.9%)	13 (8.7%)
MODERAT SCAZUT	5 (3.4%)	1 (0.7%)

Legendă. DLCO= capacitatea de difuziune a CO prin membrana alveolo-capilară; Constanta de transfer KCO



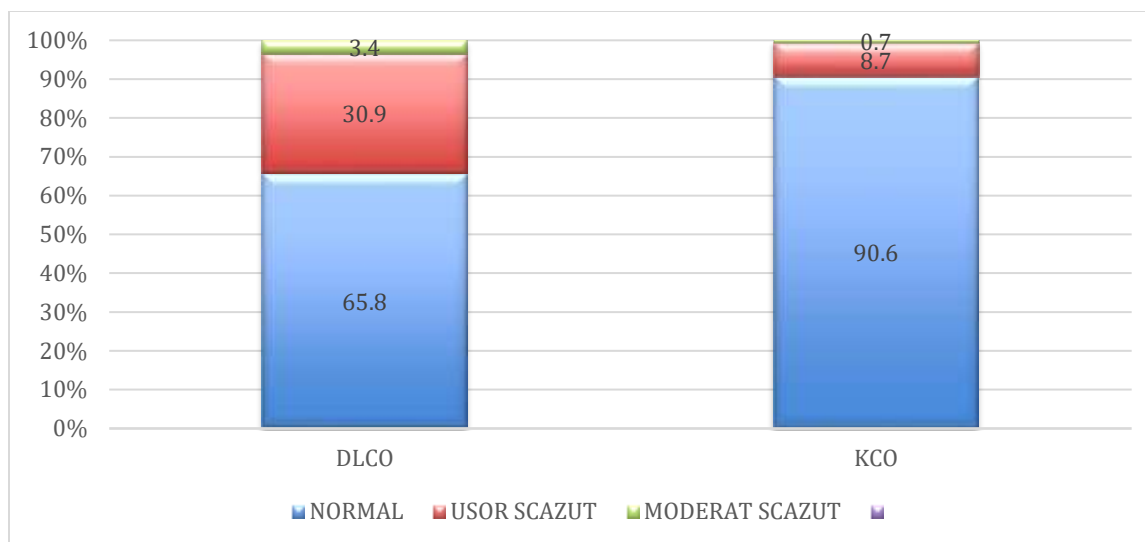


Figura 17: DLCO si KCO la pacienții lotului studiat;

Am identificat un sublot de 14 pacienti care au prezentat scăderea constantei de transfer. Este vorba de 14 femei cu o varsta medie de 55.79 ani, toate cu o boala constituita, (vechime boala=11.77±10.28 ani) majoritatea (9 paciente, 64.3%) cu o boala activa., cu un interval de la debutul bolii pana la inițierea terapiei de aproape 2 ani. (tabel 52).

Tabel 52: Caracteristicile pacienților cu scaderea constantei de transfer.

Variabila	KCO scazut	Lotul de studiu
Sex feminin	14(100%)	129 (86.6%)
Varsta	55.79±10.30ani	61.88±11.73 ani
Varsta la debutul bolii	44.86±13.26ani	54.8±12.84ani
Interval debut DMARD	22.8±21.73ani	20.22±19.21

Eroziunile se corelează cu scaderea constantei de transfer ($p=0.032$)(Tabel 53), iar dintre manifestările respiratorii doar dispneea (0.018) (Tabel 54).

Tabel 53: Modificările erozive si constanta de transfer la pacienții cu artrita reumatoida

Variabila	Eroziuni prezente(97)	Eroziuni absente (51)	p
DLCO	84.91±15.5%	90.03±16.9%	0.032
DLCO/VA	99.00±19.11%	106.16±19.29%	

Tabel 54. Constanta de transfer la pacientii cu artrita reumatoidă

Variabila	DLCO/VA NORMAL	DLCO/VA SCAZUT	p
Femei	14(100%)	115 (85.2%)	0.217
Simptome respiratorii	36(26.7%)	7(50%)	0.67
Dispnee	20 (14.8%)	6 (42.9%)	0.018
Tuse seacă	22 (16.3%)	15(37.5%)	0.073
Istoric de metotrexat	121 (89.6%)	14%	0.206
Metotrexat actual	76 (56.3%)	10 (71.4%)	0.268
Noduli reumatoizi	26 (19.3%)	4 (28.6%)	0.02

Valorile anormale ale DLCO, sunt corelate cu o activitate înaltă a bolii (determinată în baza indicelui DAS28-PCR), ea fiind înregistrata predominant la pacienții cu activitate înalta si moderată a bolii ($p=0.039$); din cei 28 pacienți cu DLCO sub 75% din valoarea prezisa 16 (57.1%) au o activitate moderata a bolii iar 6 (21.4%) o activitate înalta.

În ceea ce privește obezitatea aceasta se corelează cu scăderea valorilor DLCO: majoritatea pacienților (19 pacienți, 67.85%) cu valori anormale erau supraponderali sau obezi ($p=0.037$).

Scăderea constantei de transfer este corelată cu dispneea de efort.

Istoricul de corticoterapie (medicație administrată în formele active de boală, severe) se asociază cu scăderea constantei de transfer ($p=0.049$), alături de consumul de antiinflamatorii nesteroidiene ($p=0.03$).

Manifestările extraarticulare ale artritei reumatoide corelate cu scăderea constantei de transfer sunt nodulii reumatoizi ($p=0.02$).

Scăderea constantei de transfer este corelată cu dispneea de efort $p=0.018$.

Constanta de transfer KCO se corelează cu indicele gradului de dizabilitate al pacienților, fiind identificată în 2 situații: pacienți cu un grad redus de dizabilitate sau pacienți cu o dizabilitate severă, cu limitare importantă a activităților zilnice. (Tabel 55)

CONCLUZII

1. Lotul examinat este caracterizat printr-o durată mai mare a bolii de colagen, artrita reumatoidă, și administrarea de scheme de medicație anterioară complexe.
2. Intervalul dintre debutul bolii și inițierea terapiei este mai important decât cel dintre debut și diagnostic, pacienții cu modificări erozive având în medie 9 luni de întârziere a terapiei ($p=0.002$), influențând evoluția pe termen lung.
3. Prezența eroziunilor articulare se corelează cu valori înalte ale indicilor de activitate, indiferent de parametrii obiectivi (VSH, PCR).
4. Expunerea la fumat este asociată cu un număr mai mare de articulații dureroase și tumefiate în rândul bărbaților.
5. Modificările radiografiei toraco-pulmonare sunt frecvent nespecifice.
6. Simptomatologia respiratorie este posibil subraportată, având în vedere că pacienții relatează un grad de dizabilitate înalt, ei nu raportează dispneea de efort.
7. Când este evaluată prin HRCT toracic, implicarea pulmonară este evidentă la un procent ridicat de pacienți cu AR, chiar și la cei fără constatări la radiografia toracică sau fără simptome respiratorii. Am identificat boala pulmonară interstițială ca fiind principala cauză a leziunilor pulmonare, urmată de afectarea căilor respiratorii. Deși există o proporție mare de anomalii pleurale, unele dintre acestea pot fi secundare unei infecții tuberculoase (TB) anterioare.
8. Afectarea respiratorie din cadrul AR este polimorfă, putând coexista mai multe tipuri de leziuni.
9. Am identificat două fenotipuri de afectare pulmonară în rândul pacienților cu artrita reumatoidă: un **fenotip fibrotic** (caracterizat de o simptomatologie respiratorie de tip dispnee de efort, tuse seacă, la un pacient cu o durată mare a artritei reumatoide, modificări erozive prezente) și un **fenotip bronșiectatic**, cu simptomatologie respiratorie (tuse seacă, dureri toracice) caracterizat imagistic prin asocierea cu leziunile sechelare tuberculoase.
10. Modificările pulmonare la pacienții cu AR nu sunt asociate cu numărul de medicamente DMARDs din antecedente, cu istoricul de tratament cu Metotrexat sau Leflunomidă.
11. Disfuncția ventilatorie de tip restrictiv a fost identificată în totalitate la femei. Obezitatea se corelează cu prezența disfuncției ventilatorii restrictive, $p=0.001$.
12. Factorii asociați cu scăderea DLCO sunt obezitatea și activitatea bolii, cuantificată în baza DAS28-PCR.
13. Scăderea constantei de transfer a fost înregistrată la 10% dintre pacienții lotului studiat, toți de sex feminin, cu o boală de debutat cu 10 ani mai devreme decât restul lotului de studiu, cu o formă de boală agresivă, erozivă necesitând o abordare terapeutică mai agresivă (Toți pacienții la care a fost înregistrată constanta de transfer scăzută au antecedente de corticoterapie).
14. Sugerăm screeningul precoce la fenotipul de pacient cu factori predictori negativi:

- debut AR la vârstă tânără,
 - cu temporizarea inițierii terapiei DMARD.
15. Monitorizarea tuturor bolnavilor AR prin DLCO și HRCT la momentul stabilirii diagnosticului și inițierii terapiei, la bolnavii simptomatici respirator la interval de 3 luni prin probele funcționale respiratorii complexe și HRCT la 1 an
 16. Algoritmul de diagnostic al afectării pulmonare la pacienții asimptomatici respiratori necesită comportă 2 situații distincte:
 - A) Pacienții AR asimptomatici respirator, cu rezultate normale la radiografie și CT torace, la spirometrie, urmand a fi evaluați funcțional anual prin DLCO,
 - B) Pacienții AR asimptomatici respirator, dar cu modificari imagistice și/sau ale explorărilor funcționale să efectueze DLCO la 6 luni, cu reevaluare imagistică la 1 an.
 17. Screeningul infecției și bolii TB nu trebuie neglijat la pacientul cu istoric de boală TB, precum și la cel purtător de leziuni suspecte TB, fără istoric de boală tratată.

ORIGINALITATEA TEZEI

Originalitatea tezei constă în perspectiva sa multidisciplinară, integrând perspective din reumatologie, pneumologie, explorări funcționale ventilatorii simple și complexe și imagistică.

Teza explorează corelații clinico-imagisto-funcționale, epidemiologice și socio-demografice care stau la baza implicării pulmonare în AR.

Aceasta abordare holistică investighează interacțiunea dintre inflamația cronică, autoimunitatea și factorii de mediu în contribuirea la boala pulmonară. Se aprofundează nu doar înțelegerea proceselor patologice, cât se conturează pacientul cu risc fenotipic de manifestări pulmonare și se ridică și problema unor potențiale semnale de alarmă de identificare de ținte pentru intervenția terapeutică (*treat to target*)).

Au fost identificați factori de risc pentru forme severe de boală (relația semnificativ statistică dintre fumat și activitatea bolii la pacienții AR de sex masculin), relația dintre tratamentul corticosteroid și scăderea constantei de transfer KCO.

Analiza lotului creează o imagine de ansamblu a populației cu AR din sud-estul României,

Cercetarea oferă o analiză detaliată a prevalenței și impactului bronșiectaziei în cohorta de studiu, identificând coexistența acestor manifestări la nivelul bronhiilor cu modificările sechelare tuberculoase, în absența istoricului bacilar documentat subliniind necesitatea monitorizării vigilente a pacienților cu sechele.

Mai mult, teza stabilește un precedent pentru cercetările viitoare.

Se ridică de asemenea problema necesității unui eventual studiu de prevalență a infecției tuberculoase la pacienții cu AR și manifestări pulmonare nu doar la momentul instituirii terapiei biologice dar și pe parcursul evoluției AR.

LISTA DE PUBLICAȚII -REZULTATE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Articole publicate in extenso ca rezultat al cercetării doctorale

1. **Andronache IT**, Șuța VC, Șuța M, Ciocodei SL, Vladareanu L, Nicoara AD, Arghir OC. *Better Safe than Sorry: Rheumatoid Arthritis, Interstitial Lung Disease, and Medication-A Narrative Review*. Biomedicines. **Jun 2023**;11(6):1755. eISSN: 2227-9059 **IF=4,7**; WOS: 001013948200001; doi: 10.3390/biomedicines11061755. PMID: 37371850; PMCID: PMC10296178. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10296178/>
2. **Iulia-Tania Andronache**, Ioan Anton Arghir, Vladareanu Liliana, Cristina Suta, Laura Babu, Ileana Ion, Arghir Oana Cristina. "Coexistence Of Bronchiectasis Related With Rheumatoid Arthritis And Posttuberculosis Lung Disease -An Ever-Present Issue" *ARS Medica Tomitana* 2024; 3(30): pag. 91-96 DOI: 10.2478/arism-2024-0014 <https://intapi.sciendo.com/pdf/10.2478/arism-2024-0014>
3. **Iulia Andronache**, Cristina Suta, Sabina Ciocodei, Ionut Bulbuc, Claudia Mihailov, Oana Arghir, Maria Suta. *Pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with long standing rheumatoid arthritis*. Romanian Journal of Rheumatology, Mar 2020; Vol XXX, No. 1: 15-20; ISSN 1843-0791; e-ISSN 2069-6086; ISSN-L 1843-0791; DOI: 10.37897/RJR.2021.1.3; https://rjr.com.ro/articles/2021.1/RJR_2021_1_Art-03.pdf
4. Suta, Cristina, Ciocodei Sabina, **Andronache Iulia-Tania**, Craiu Elvira, and Suta Maria. "The Influence of Environmental Factors on the Onset Of Rheumatoid Arthritis." *Romanian Journal of Rheumatology* 11, no. 3 (2016). CNCSIS B, BDI, DOI: 10.37897/RJR.2016.3.1 https://rjr.com.ro/articles/2016.3/RJR_2016_3_Art-01.pdf

Prezentari in cadrul evenimentelor internationale-abstract publicat -jurnale indexate ISI

1. **I.-T. Andronache**, M. Suta, C. Suta, O.-C. Arghir. [High-Resolution CT Scan in Rheumatoid Arthritis: Pulmonary Abnormalities](#). Poster *Pulmonary Manifestations of Systemic Disease*. Congresul internațional CHEST 2022 Bologna, Italia, 27-29 **Jun 2022**. *Chest*, vol. 161 issue, Supplement: A428; Published in issue: June, 2022; ISSN: 0012-3692; **IF=11,393**; WOS:000821656100414; [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(21\)04904-7/pdf](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(21)04904-7/pdf)
<https://journal.chestnet.org/action/doSearch?text1=Arghir&field1=AllField&startPage=&rel=nofollow&Ppub=%5B20220406%20TO%2020220706%5D>
2. Suta V, **Andronache I**, Suta M. AB0325 Treat To Target And The Real Life Experience – Data From A Cohort Of Rheumatoid Arthritis Patients In South East Romania (Constanta County) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1162 **IF=12.350** https://ard.bmj.com/content/76/Suppl_2/1162.2

Prezentari in cadrul evenimentelor nationale cu abstract publicat in jurnale indexate B+

1. **Iulia Andronache**, Maria Șuța , Cristina Șuța , Sabina Ciocodei, Oana Arghir, Pulmonary Involvement In Rheumatoid Arthritis – Imaging Patterns The Romanian National Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology, Timisoara, Romania, 01/09/2023-05/09/2023 Balneo and PRM Research Journal 2023, 14, 3 – Congress Abstracts
2. **Iulia Andronache**, Maria Șuța, Cristina Șuța , Sabina Ciocodei, Liliana Vladareanu Oana Arghir: Treating Rheumatoid Arthritis To Target – Unmet Needs, The Romanian National Congress of Physical and Rehabilitation Medicine & Balneology, Timisoara, Romania, 01/09/2023-05/09/2023 Balneo and PRM Research Journal 2023, 14, 3 – Congress Abstracts
3. **Iulia Andronache**, Cristina Șuța, Ioan Anton Arghir, Elena Danteș, Oana Cristina Arghir. *Manifestări toracice la pacienții cu artrita reumatoidă/ Chest involvement in patients with rheumatoid arthritis*. Rezumat publicat in Vol 2 Rezumate comunicari orale pg 10-11; ISBN 978-606-8463-76-6; Al 27-lea Congres Național al Societății Române de Pneumologie, cu participare internațională. "Pneumologia de la știință la multidisciplinaritate și inovație"; 2-6 **Noi 2022**; Sinaia. Organizator Societatea Română de Pneumologie. <https://www.congres-srp.ro/#!fancybox/60ec5bb0>

4. **Iulia-Tania Andronache**, C Șuța, M. Șuța, O Arghir. Evaluarea probelor funcționale respiratorii la pacienții cu artrită reumatoidă. Congresul Național de Reumatologie editia XXVI; 3-5 Oct. 2019, Poiana Brasov. https://srreumatologie.ro/wp-content/uploads/2020/08/Vol_rezumat_CNR_2019_22sep.pdf
5. **Iulia Andronache**, Cristina Șuța, Sabina Ciocodei, Oana Arghir, Claudia Mihailov, Maria Șuța. Afectarea respiratorie în artrita reumatoidă și rolul evaluării imagistice. Congresul Național de Reumatologie Ed XXV, 11-13 Oct 2018. Romanian Journal of Rheumatology Vol XXVII, Supplement, p33; ISSN 1843-0791 | e-ISSN 2069-6086, ISSN-L 1843-0791, DOI: 10.37897/RJR. https://rjr.com.ro/rjr-vol-xxvii-supplement-year-2018/https://view.publitas.com/amph/rjr_2018_s_4-comunicari-orale/page/1
6. C. Șuța, **Iulia-Tania Andronache**, M.Șuța, Afectare cardiopulmonară severă la o pacientă cu poliartrita reumatoidă și neurofibromatoză Recklinghausen. Congresul Național de Reumatologie. Ed. XXIV 2017, Biblioteca Națională a României, București; Romanian Journal of Rheumatology 2017; vol XXVI, Supplement, p29, ISSN 1843-0791 | e-ISSN 2069-6086 ISSN-L 1843-0791; DOI: 10.37897/RJRDOI: 10.37897/RJR <https://rjr.com.ro/rjr-vol-xxvi-supplement-year-2017/https://rjr.com.ro/rjr-vol-xxvi-supplement-year-2017/>
7. Matei Luminita, Mitroi Adrian, **Andronache Iulia-Tania**, Marinica Mihaela, Suta Maria. „ Glucocorticoizii în practica medicală” (Congresul Național de Reumatologie 2015, 23- 26 septembrie 2015, Biblioteca Națională a României, București) *Romanian Journal of Rheumatology Vol XXIV, Supplement 2, Year 2015 p26*

Postere-Abstracte publicate

1. **Iulia-Tania Andronache**, Liliana Vladareanu, Oana-Cristina Arghir Fumatul și Artrita Reumatoidă - Implicații Clinice /Smoking and Rheumatoid Arthritis - Clinical Implications Al 47-lea Congres Național Anual de Medicină Fizică și de Reabilitare - congres hibrid 16-19 octombrie 2024, Poiana Brașov, Romania
2. **Iulia-Tania Andronache**, Liliana Vladareanu, Oana-Cristina Arghir Artrita Reumatoidă și Bronșiectaziile - Implicații Clinice și Im / Rheumatoid Arthritis and Bronchiectasis – Clinical and Imaging Implications Al 47-lea Congres Național Anual de Medicină Fizică și de Reabilitare - congres hibrid 16-19 octombrie 2024, Poiana Brașov, Romania
3. S. Ciocodei, C. Șuța, **Iulia-Tania Andronache**, M.Șuța Artrita reumatoidă și sindrom lupus - like: sindrom overlap sau reacție adversă medicamentoasă? Al XXIII lea Congres Național de Reumatologie, Oct 2016, Biblioteca Națională a României, București Romanian Journal of Rheumatology; 2016; Volume XXV, Supplement, p63. <https://rjr.com.ro/rjr-vol-xxv-supplement-year-2016/>

Comunicari orale

Iulia-Tania Andronache, C Șuța, M. Șuța, O Arghir Pulmonary Involvement In Rheumatoid Arthritis , ENTeR-chILD the 2nd Conference; European Network for Translational Research in Children and Adult Interstitial Lung Disease Belgrad 1 – 3 November 2018

BIBLIOGRAFIE

1. Cavagna, Luca, Stefano Monti, Vincenzo Grosso, et al. "The Multifaceted Aspects of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis." *Biomed Research International* 2013 (2013): 759760.
2. Vergnenegre, A., N. Pugnere, M. T. Antonini, M. Arnaud, B. Melloni, R. Treves, and F. Bonnaud. "Airway Obstruction and Rheumatoid Arthritis." *European Respiratory Journal* 10, no. 5 (1997): 1072-78.
3. Amital, Arnon, Dror Shitrit, and Yochai Adir. "The Lung in Rheumatoid Arthritis." *La Presse Médicale* 40, no. 1 (2011): e53-70.
4. Sidhu, H. S., G. Bhatnagar, P. Bhogal, and R. Riordan. "Imaging Features of the Pleuropulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis: Pearls and Pitfalls." *Journal of Clinical Imaging Science* 1 (2011).
5. Devouassoux, G., V. Cottin, H. Lioté, E. Marchand, I. Frachon, A. Schuller, F. Béjui-Thivolet, and J. F. Cordier. "Characterisation of Severe Obliterative Bronchiolitis in Rheumatoid Arthritis." *European Respiratory Journal* 33, no. 5 (2009): 1053-61.
6. Honma, K., and V. Vallyathan. "Rheumatoid Pneumoconiosis: A Comparative Study of Autopsy Cases Between Japan and North America." *Annals of Occupational Hygiene* 46, suppl 1 (2002): 265-67.
7. Wang, Y., W. Song, J. Wu, Z. Li, F. Mu, Y. Li, H. Huang, W. Zhu, and F. Zhang. "Modeling Using Clinical Examination Indicators Predicts Interstitial Lung Disease Among Patients with Rheumatoid Arthritis." *PeerJ* 5 (2017): e3021.
8. Maradit-Kremers, Hilal, Paul J. Nicola, Cynthia S. Crowson, Kristin V. Ballman, and Sherine E. Gabriel. "Cardiovascular Death in Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study." *Arthritis & Rheumatism* 52 (2005): 722-32.
9. Paulin, Florence, Tasha J. Doyle, Elizabeth A. Fletcher, Daniel P. Ascherman, and Ivan O. Rosas. "Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Shared Mechanistic and Phenotypic Traits Suggest Overlapping Disease Mechanisms." *Revista de Investigacion Clinica* 67 (2015): 280-86.
10. Ascherman, Daniel P. "Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis." *Current Rheumatology Reports* 12, no. 5 (2010): 363-69.
11. Stack, B. H., and I. W. Grant. "Rheumatoid Interstitial Lung Disease." *British Journal of Diseases of the Chest* 59 (1965): 202-11.
12. Walker, W. C., and V. Wright. "Diffuse Interstitial Pulmonary Fibrosis and Rheumatoid Arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases* 28 (1969): 252-59.
13. Bongartz, T., et al. "Incidence and Mortality of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study." *Arthritis & Rheumatism* 62 (2010): 1583-91.
14. Olson, A. L., et al. "Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease-Associated Mortality." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183 (2011): 372-78.
15. Gochuico, B. R., N. A. Avila, C. K. Chow, L. J. Novero, H. P. Wu, P. Ren, S. D. MacDonald, W. D. Travis, M. P. Stylianou, and I. O. Rosas. "Progressive Preclinical Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis." *Archives of Internal Medicine* 168, no. 2 (2008): 159-66.
16. Wang, J. X., and C. G. Du. "A Retrospective Study of Clinical Characteristics of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis in Chinese Patients." *Medical Science Monitor* 21 (2015): 708.
17. Atzeni, F., L. Boiardi, S. Sallì, M. Benucci, and P. Sarzi-Puttini. "Lung Involvement and Drug-Induced Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis." *Expert Review of Clinical Immunology* 9, no. 7 (2013): 649-57.
18. Tureson, Carl, William M. O'Fallon, Cynthia S. Crowson, Sherine E. Gabriel, and Eric L. Matteson. "Extra-Articular Disease Manifestations in Rheumatoid Arthritis: Incidence Trends and Risk Factors Over 46 Years." *Annals of the Rheumatic Diseases* 62 (2003): 722-27.
19. Saag, Kenneth G., Sreedhar Kolluri, Randolph K. Koehne, et al. "Rheumatoid Arthritis Lung Disease: Determinants of Radiographic and Physiologic Abnormalities." *Arthritis & Rheumatism* 39 (1996): 1711-19.
20. Furukawa, Hiroshi, Shinsuke Oka, Koichiro Shimada, Shinya Sugii, Jun Ohashi, Toshimasa Matsui, Takashi Ikenaka, Hideaki Nakayama, Akihiko Hashimoto, Hiroshi Takaoka, and Yoshiyuki Arinuma. "Association of Human Leukocyte Antigen with Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Protective Role for Shared Epitope." *PLoS One* 7, no. 5 (2012): e33133.
21. Dawson, J. K., H. E. Fewins, J. Desmond, M. P. Lynch, and D. R. Graham. "Fibrosing Alveolitis in Patients with Rheumatoid Arthritis as Assessed by High Resolution Computed Tomography, Chest Radiography, and Pulmonary Function Tests." *Thorax* 56, no. 8 (2001): 622-27.

22. Travis, W. D., U. Costabel, D. M. Hansell, et al. "An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 188 (2013): 733-48.
23. Lee, H.K., D.S. Kim, B. Yoo, J.B. Seo, J.Y. Rho, T.V. Colby, and M. Kitaichi. "Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease." *CHEST Journal* 127, no. 6 (2005): 2019-27.
24. Zamora-Legoff, J.A., M.L. Krause, C.S. Crowson, J.H. Ryu, and E.L. Matteson. "Patterns of Interstitial Lung Disease and Mortality in Rheumatoid Arthritis." *Rheumatology* 56, no. 3 (2016): 344-50.
25. Strâmbu, Irina, and Voicu Tudorache. *Ghid de Diagnostic și Tratament al Pneumopatiilor Interstițiale Difuze*. 2015.
26. Amital, Arnon, Dror Shitrit, and Yochai Adir. "The Lung in Rheumatoid Arthritis." *La Presse Médicale* 40, no. 1 (2011): e53-70.
27. Assayag, David, Melissa Lubin, Joyce S. Lee, Talmadge E. King, Harold R. Collard, and Christopher J. Ryerson. "Predictors of Mortality in Rheumatoid Arthritis-Related Interstitial Lung Disease." *Respirology* 19, no. 4 (2014): 493-500.
28. Ley, Brett, Christopher J. Ryerson, Eric Vittinghoff, Jay H. Ryu, Sergio Tomassetti, Joyce S. Lee, et al. "A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis." *Annals of Internal Medicine* 156, no. 10 (2012): 684-91.
29. Ryerson, Christopher J., Eric Vittinghoff, Brett Ley, Joyce S. Lee, Joseph J. Mooney, Kimberly D. Jones, et al. "Predicting Survival Across Chronic Interstitial Lung Disease: The ILD-GAP Model." *CHEST Journal* 145, no. 4 (2014): 723-28.
30. Panopoulos, S. T., and P. P. Sfikakis. "Biological Treatments and Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease." *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 17, no. 5 (2011): 362-67.
31. Thaniyan, A., F. F. Ayman, H. O. Mirghani, B. A. Al-Sayed, and T. H. Merghani. "Histopathological Features of Methotrexate Induced Pulmonary Lesions in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review of Case Reports." *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 5, no. 2 (2017): 266.
32. Atzeni, F., L. Boiardi, S. Sallì, M. Benucci, and P. Sarzi-Puttini. "Lung Involvement and Drug-Induced Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis." *Expert Review of Clinical Immunology* 9, no. 7 (2013): 649-57.
33. Shidara, K., D. Hoshi, E. Inoue, T. Yamada, A. Nakajima, A. Taniguchi, M. Hara, S. Momohara, N. Kamatani, and H. Yamanaka. "Incidence of and Risk Factors for Interstitial Pneumonia in Patients with Rheumatoid Arthritis in a Large Japanese Observational Cohort, IORRA." *Modern Rheumatology* 20, no. 3 (2010): 280-86.
34. McCurry, J. "Japan Deaths Spark Concerns Over Arthritis Drug." *The Lancet* 363, no. 9407 (2004): 461. Chikura, B., S. Lane, and J. K. Dawson. "Clinical Expression of Leflunomide-Induced Pneumonitis." *Rheumatology* 48, no. 9 (2009): 1065-68.
35. Suissa, S., M. Hudson, and P. Ernst. "Leflunomide Use and the Risk of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatology* 54, no. 5 (2006): 1435-39.
36. Nakashita, T., K. Ando, N. Kaneko, K. Takahashi, and S. Motojima. "Potential Risk of TNF Inhibitors on the Progression of Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis." *BMJ Open* 4, no. 8 (2014): e005615.
37. O'Dwyer, D. N., M. E. Armstrong, G. Cooke, J. D. Dodd, D. J. Veale, and S. C. Donnelly. "Rheumatoid Arthritis (RA) Associated Interstitial Lung Disease (ILD)." *European Journal of Internal Medicine* 24, no. 7 (2013): 597-603.
38. Takeuchi, T., Y. Tatsuki, Y. Nogami, et al. "Postmarketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases* 67, no. 2 (2008): 189-94.
39. Koike, T., M. Harigai, N. Ishiguro, S. Inokuma, S. Takei, T. Takeuchi, H. Yamanaka, and Y. Tanaka. "Safety and Effectiveness of Adalimumab in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients: Postmarketing Surveillance Report of the First 3,000 Patients." *Modern Rheumatology* 22, no. 4 (2012): 498-508.
40. Koike, T., M. Harigai, S. Inokuma, et al. "Postmarketing Surveillance of the Safety and Effectiveness of Etanercept in Japan." *Journal of Rheumatology* 36 (2009): 898-906.
41. Antoniou, K. M., M. Mamoulaki, K. Malagari, H. D. Kritikos, D. Bouros, N. M. Siafakas, et al. "Infliximab Therapy in Pulmonary Fibrosis Associated with Collagen Vascular Disease." *Clinical and Experimental Rheumatology* 25 (2007): 23-28.
42. Popa, C., M. J. Leandro, G. Cambridge, and J. C. W. Edwards. "Repeated B Lymphocyte Depletion with Rituximab in Rheumatoid Arthritis Over 7 Years." *Rheumatology* 46, no. 4 (2006): 626-30.

43. Matteson, E. L., T. Bongartz, J. H. Ryu, C. S. Crowson, T. E. Hartman, and P. F. Dellaripa. "Open-Label, Pilot Study of the Safety and Clinical Effects of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Pneumonia." *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases* 2, no. 3 (2012): 53.
44. Saunders, P., V. Tsipouri, G. J. Keir, D. Ashby, M. D. Flather, H. Parfrey, D. Babalis, E. A. Renzoni, C. P. Denton, A. U. Wells, and T. M. Maher. "Rituximab Versus Cyclophosphamide for the Treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (RECITAL): Study Protocol for a Randomised Controlled Trial." *Trials* 18, no. 1 (2017): 275.
45. Nishimoto, N., J. Hashimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, N. Murata, D. van der Heijde, and T. Kishimoto. "Study of Active Controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 Inhibitor (SAMURAI): Evidence of Clinical and Radiographic Benefit from an X Ray Reader-Blinded Randomised Controlled Trial of Tocilizumab." *Annals of the Rheumatic Diseases* 66, no. 9 (2007): 1162-67.
46. Nishimoto, N., N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, J. Azuma, and T. Kishimoto. "Study of Active Controlled Tocilizumab Monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI): Significant Reduction in Disease Activity and Serum Vascular Endothelial Growth Factor by IL-6 Receptor Inhibition Therapy." *Modern Rheumatology* 19, no. 1 (2009): 12-19.
47. Jones, G., A. Sebba, J. Gu, M. B. Lowenstein, A. Calvo, J. J. Gomez-Reino, D. A. Siri, M. Tomšič, E. Alecock, T. Woodworth, and M. C. Genovese. "Comparison of Tocilizumab Monotherapy Versus Methotrexate Monotherapy in Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis: The AMBITION Study." *Annals of the Rheumatic Diseases* 69, no. 1 (2010): 88-96.
48. Dougados, M., K. Kissel, P. G. Conaghan, E. M. Mola, G. Schett, R. Gerli, M. S. Hansen, H. Amital, R. M. Xavier, O. Troum, and C. Bernasconi. "Clinical, Radiographic and Immunogenic Effects After 1 Year of Tocilizumab-Based Treatment Strategies in Rheumatoid Arthritis: The ACT-RAY Study." *Annals of the Rheumatic Diseases* 73, no. 5 (2014): 803-09.
49. Goodwin, S. D., and R. W. Glenny. "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Associated Pulmonary Infiltrates with Eosinophilia. Review of the Literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction Reports." *Archives of Internal Medicine* 152, no. 7 (1992): 1521-24.
50. Akira, M., M. Sakatani, and H. Hara. "Thin Section CT Findings in Rheumatoid Arthritis Associated Lung Disease: CT Patterns and Their Courses." *Journal of Computer Assisted Tomography* 23 (1999): 941-48.
51. Bongartz, T., C. Nannini, Y. F. Medina-Velasquez, S. J. Achenbach, C. S. Crowson, J. H. Ryu, R. Vassallo, S. E. Gabriel, and E. L. Matteson. "Incidence and Mortality of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study." *Arthritis & Rheumatology* 62, no. 6 (2010): 1583-91.
52. Wang, J. X., and C. G. Du. "A Retrospective Study of Clinical Characteristics of Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis in Chinese Patients." *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 21 (2015): 708.
53. Hyldgaard, C., O. Hilberg, A. B. Pedersen, S. P. Ulrichsen, A. Løkke, E. Bendstrup, and T. Ellingsen. "A Population-Based Cohort Study of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Comorbidity and Mortality." *Annals of the Rheumatic Diseases* (2017).
54. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, et al Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria
55. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;70:1468-1470.Prevo, M. L., M. Van'T Hof, H. H. Kuper, M. A. Van Leeuwen, L. B. Van De Putte, and P. L. Van Riel. "Modified Disease Activity Scores That Include Twenty-Eight-Joint Counts: Development and Validation in a Prospective Longitudinal Study of Patients with Rheumatoid Arthritis." *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 38, no. 1 (1995): 44-48.
56. World Health Organization. "Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee." *World Health Organization Technical Report Series* 854 (1995): 1-452. Accessed [date]. [URL].
57. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends in cardiovascular medicine*. 2020 Apr 1;30(3):160-4.
58. World Health Organization. Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus. 2006.
59. Mueser K, Waller D, Levander S, Schalling D. Smoking and pain—a method of limits and sensory decision theory analysis. *Scand J Psychol* 1984;25:289-96.
60. Girdler SS, Jamner LD, Jarvik M, Soles JR, Shapiro D. Smoking status and nicotine administration differentially modify hemodynamic stress reactivity in men and women. *Psychosom Med* 1997;59:294-306.
61. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2010-9.

4. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30
62. (Institutul National de Sanatate Publica (INSP) și Centrul National de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Analiza Rezultatelor Studiului Sero-Epidemiologic de Prevalență a Markerilor de Infecție Cu Virusul Hepatic B (VHB) și Virusul Hepatic C (VHC), România, Anii 2022–2023. București, Romania: Institutul National de Sanatate Publica, 2023.
63. Păcurar, Daniela, Alexandru Dinulescu, Gheorghiță Jugulete, Alexandru-Sorin Păsărică, and Irina Dijmărescu. "Hepatitis B in Pediatric Population: Observational Retrospective Study in Romania." *Life* 14, no. 3 (2024): 348. <https://doi.org/10.3390/life14030348>.
64. Hleyhel, Mira, Odette Popovici, Mihaela Leuștean, Suzanne Reed, Amal Sadou, Martina Furegato, Benjamin Bluemel, Erika Duffell, and Otilia Mardh. "Prevalence of Chronic Hepatitis C Infection in the General Population: Results from a National Survey, Romania, 2020 to 2023." *Euro Surveillance* 29, no. 30 (2024): pii=2300663. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.30.2300663>.
65. Peters, M. J. L., D. P. M. Symmons, D. McCarey, et al. "EULAR Evidence-Based Recommendations for Cardiovascular Risk Management in Patients with Rheumatoid Arthritis and Other Forms of Inflammatory Arthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (2010): 325-31.
66. Crepaldi, G., C. A. Scirè, G. Carrara, G. Sakellariou, R. Caporali, I. Hmamouchi, M. Dougados, and C. Montecucco. "Cardiovascular Comorbidities Relate More than Others with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis." *PLoS One* 11, no. 1 (2016): e0146991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146991>. PMID: 26757209; PMCID: PMC4710534.
67. Mori, S., Cho, I., Koga, Y. et al. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 2008; 35(8), pp.1513-1521.
68. Cortet, B., Perez, T., Roux, N et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 1997; 56(10), pp.596-600).
69. Amital A, Shitrit D, Adir Y. The lung in rheumatoid arthritis. *La Presse Médicale*. 2011 Jan 31;40(1):e53-70.
70. Sidhu HS, Bhatnagar G, Bhogal P, et al . Imaging features of the pleuropulmonary manifestations of rheumatoid arthritis: pearls and pitfalls. *Journal of clinical imaging science*. 2011;1.
71. Yamagata M, Ikeda K, Tsushima K, et al Prevalence and Responsiveness to Treatment of Lung Abnormalities on Chest Computed Tomography in Patients With Microscopic Polyangiitis: A Multicenter, Longitudinal, Retrospective Study of One Hundred Fifty Consecutive Hospital-Based Japanese Patients. *Arthritis & Rheumatology*. 2016 Mar;68(3):713-23.
72. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, Emoto T, Matsumoto T, Lynch DA. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):81-91.
73. 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.
74. Tanaka A, Kurasawa K, Soda S, Takamura Y, Miyao T, Hasegawa A, Hiyama T, Yamazaki R, Arai S, Owada T, Arima M. Developmental pathways of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis according to sequential HRCT findings 2020.
75. Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *Eur J Radiol*. 2015 Oct;84(10):1981-91.
76. Remy-Jardin, M., Remy, J., Cortet, B. et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology*, 1994 193(2), pp.375-382.
77. Youssef AA, Machaly SA, El-Dosoky ME et al. Respiratory symptoms in rheumatoid arthritis: relation to pulmonary abnormalities detected by high-resolution CT and pulmonary functional testing. *Rheumatology international*. 2012 Jul 1;32(7):1985-95.
78. 12. Shawky R, Alzokm SM, Al-Deek A. Pulmonary abnormalities, clinically, functionally, and radiologically in patients with rheumatoid arthritis: correlation with duration and disease activity. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2020 Jan 1;69(1):197.
79. Akira, M., Sakatani, M. and Hara, H., Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *Journal of computer assisted tomography*, 1999 23(6), pp.941-948.
80. ISabri YY, Taymour TA, Shaban MM, et al The role of HRCT in evaluation of thoracic manifestations of rheumatoid arthritis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016 Jan 1;65(1):319-23.

81. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, Novero LJ, Wu HP, Ren P, MacDonald SD, Travis WD, Stylianou MP, Rosas IO. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Archives of internal medicine*. 2008 Jan 28;168(2):159-66.
82. Richman NC, Yazdany J, Graf J, Chernitskiy V, Imboden JB. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(2):92-7.
83. Kim SK, Park SH, Shin IH, Choe JY. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, smoking, alcohol consumption, and disease duration as risk factors for extraarticular manifestations in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(6):995-1001.
84. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(6):213-7
85. Calguneri M, Ureten K, Akif Ozturk M, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoidarthritis: results of a university
86. Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmarti R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):897-900.
87. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticularrheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38(6):983-9.
88. Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoidarthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1483-9.
89. 19. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitiallung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*.
90. 2010;62(6):1583-91.
91. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associatedmortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):372-8.
92. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis & Rheumatism*. 2002 Mar;46(3):625-31.
93. Baqir, M., Ryu, J.H. (2018). The Non-ILD Pulmonary Manifestations of RA. In: Fischer, A., Lee, J. (eds) *Lung Disease in Rheumatoid Arthritis*. Respiratory Medicine. Humana Press, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68888-6_10
94. Chalmers J, Polverino E, Aliberti S. Imaging of Bronchiectasis. In *Bronchiectasis*. The EMBARC Manual 2017 Oct 10. Springer.
95. Solomon, J.J., Chung, J.H., Cosgrove, G.P., Demoruelle, M.K., Fernandez-Perez, E.R., Fischer, A., Frankel, S.K., Hobbs, S.B., Huie, T.J., Ketzer, J. and Mannina, A., 2016. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*, 47(2), pp.588-596.
96. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Mar;69(3):542-549. doi: 10.1002/art.39971. PMID: 27788297; PMCID: PMC5328843.