Плућна патологија код болесника са реуматоидним артритисом

Л. Тодоровић¹, Ж. Кривокапић²

Pulmonary Pathology of Care Testing with Rheumatoid Arthritis

Lelica Todorović, Žarko Krivokapić

Сажетак: Увод/Циљ. Реуматоидни артритис (РА) је прогресивно мултисистемско обољење везивног ткива са претежним зглобним променама, али и ванзглобним, непознате је етиологије, а вероватно аутоимуне патогенезе. Захваћеност плућа повезана је са одлагањем IIS и I5S протеинских комплекса, који садрже IgG, у зидове плућних крвних судова и алвеоле. Циљ овог рада био је откривање учесталости и врсте патолошких промена на плућима код болесника са РА.

Методе. Истраживањем је био обухваћен 71 болесник. Код свих болесника урађена је аускултација, рендгенографија, функционално испитивање плућа, гасни статус и ацидобазно стање артеријске крви. У обради резултата коришћени су статистички тестови: средња вредност (X), стандардна девијација (SD), t-тест, тест Колмогорова и Смирнова.

Резултати. Симптоме од стране респираторног система наводило је 26,76% болесника, што је било високо значајно мање ($p < 0,001$) у односу на број болесника без респираторних симптома (73,23%). Патолошки аускултациони налаз на плућима имало је 32,39% болесника, што је било значајно мање ($p < 0,01$) у односу на број болесника са нормалним аускултационим налазом. Патолошку рендгенографију плућа имало је 39,43% болесника, што не представља значајну разлику ($p > 0,05$) у односу на број болесника са нормалном рендгенографијом плућа (60,56%). Инсуфицијенција вентилације дијагностикована је код 39,43% болесника, што није представљало значајну разлику ($p > 0,05$) у односу на број

Summary: Background. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic progressive systemic inflammatory disease of unknown etiology affecting both articular tissues and extraarticular organs. Lung changes are connected with deposition of IIS and I5S protein complexes (which contain IgG), in small lung blood vessels and alveolas. We examine incidence and type of lung changes in patients with RA.

Methods. Prospective study included 71 patients with RA. Investigations included lung auscultation, chest radiography, spirometry and blood gas analysis. For statistical analysis t-test, X²-test and Kolmogorov Smirnov test were used for data analysis. The significance was set at $p < 0.05$.

Results. A 26.76% of patients had respiratory problems in comparison of 73.23% of patients without symptoms ($p < 0.001$). Significantly lower number of patients 32.39% ($p < 0.01$) had pathological auscultatory findings. Pathological radiography changes were found in 39.43% ($p > 0.05$). Ventilatory insufficiency was found in 39.43% ($p > 0.05$).

Conclusion. Pathological lung changes were verified in majority of patients with RA with radiological and spirometry investigations. Lung changes are for certain period of time with normal auscultatory findings. Radiological and spirometry investigations needs to be performed in patients with RA even if normal auscultatory findings is present.

Key words: rheumatoid arthritis, lungs, spirometry, respiratory symptoms, lung auscultation, chest radiography

1 Лелица Тодоровић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Београд; Клинички центар Приштина.

2 Жарко Кривокапић, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Београд; Војномедицинска академија Београд.

болесника са нормалном плућном функцијом.

Закључак. Патолошке промене на плућима код болесника са РА дуго времена су асимптоматске, са нормалним аускултационим налазом. Код највећег броја болесника патолошке промене су дијагностиковане рендгенолошким прегледом и функционалним испитивањем плућа. То упућује на обавезу ових прегледа код болесника са РА, без обзира на непостојање симптома и нормалан аускултациони налаз.

Кључне речи: реуматоидни артритис, плућа, функционално испитивање, респираторни симптоми, аускултација плућа, рендгенографија.

Увод

Реуматоидни артритис (РА) је прогресивно мултисистемско обољење везивног ткива са претежним зглобним променама, али и ванзглобним, непознате је етиологије, а вероватно аутоимуне патогенезе¹. Антигени стимулус који започиње имунореакцију, а затим и упалу, у РА није познат. Код болесника са РА чешће је присутан HLA-D4 и HLA-DR4. Могуће је да те, а можда и друге генске детерминанте, омогућују генетску осетљивост на неоткривени антиген из околине који започиње болест. Антигени стимулус изазива појаву абнормалних IgG који доводе до стварања реуматоидних фактора и на крају до развоја реуматске болести. Захваћеност плућа повезана је са одлагањем 11S и 15S протеинских комплекса, који садрже IgG, у зидове плућних крвних судова и у алвеоле².

Подаци о захватању плеуре налазе се литературе међу првим описима реуматоидног артритиса. Fuller још 1860. године помиње плеуралне промене у РА¹⁸. Последњих деценија све већа пажња се поклања оштећењима плућа и плеуре у РА. Још су Rose и Waller описали следеће промене у РА: плеуритис са и без излива, реуматоидне грануломе, дифузну интерстицијалну фиброзу плућа, облитерирајући бронхитис, плућни васкулитис са плућном хипертензијом, неспецифична плућна обољења (хронични бронхитис, пнеумонија, бронхиектазије), јатрогена плућна обољења^{18, 14}. Плеуритис

је у РА најчешћа торакална манифестација овог обољења. Плеурални излив се открива у око 5,5% оболелих, мада 21% даје анамнестички податак о ранијем плеуритису, а у преко 50% су евидентирани плеуралне адхезије. Ово сведочи о оскудној симптоматологији плеуралног излива у РА и указује на потребу за рутинским рендгенограмима код ових болесника³. Први плеуроскопски налаз у РА дао је Jacobeus 1926. године. Констатовао је само дифузне неспецифичне инфламаторне промене, што је иначе најчешћи налаз у РА¹⁸. Честа компликација РА јесте емпијем плеуре, на који треба увек мислити у случају када болесник од РА, нарочито у току имunosупресивне терапије, развије поремећај општег стања, фебрилност, хипопротеинемију, анемију. Развоју емпијема погодују поред имunosупресије и ранија бронхопулмонална обољења, претходни РА излив, а нарочито бронхоплеурална фистула преко некротичног субплеуралног РА нодула при чему се обично развија пиопнеумоторакс⁴. Дифузна фиброза плућа, хронични фиброзирајући алвеолитис, дифузна интерстицијумска фиброза плућа и дифузна болест плућа називи су за стање када болесник са РА има и дифузне знаке фиброзе плућа са „саћастим“ плућима у завршном стадијуму болести, без познатог другог узрока. Комбинација је у различитим стадијумима пронађена у 1,6% до 58% болесника са РА^{5, 19}. Може бити акутна и хронична. Акутна фиброза личи на пнеумонију, а хронична иде са сувим кашљем, цијанозом и гу-

шењем, а на рендгенограму се запажају мрљасте или линеарне сенке¹⁶. Како су могући многобројни узроци ових промена, тешко је рећи без биопсије, а некада и са биопсијом, да су промене заиста реуматоидне. Ипак, ако се нађе дифузна интерстицијална фиброза плућа, а искључе гљивична обољења, саркоидоза и карциноматоза, а постоји сигурни високоеволутивни РА, са великом сигурношћу се може поставити дијагноза плућно-зглобне форме РА¹. Реуматоидни грануломи могу се јавити заједно са пнеумокониозом у Caplan-овом синдрому или самостално⁶. Изоловани реуматоидни чворићи у плућима својом округластом сенком на рендгенограму могу бити диференцијално-дијагностички проблем. Претежно се јављају код болесника који имају поткожне реуматоидне чвориће. Могу бити различите величине до три сантиметра у пречнику и најчешће су распоређени периферно и субплеурално. Неспецифичне плућне промене-пнеумоније, хронични бронхитис и бронхијектазије чешће се дијагностикују код болесника са РА него у болесника без овог обољења. Плућној патологији код РА доприносе и јатрогена оштећења плућа. Скоро сви „базични“ лекови могу узроковати обољења плућа и то најчешће: хиперсензитивни пнеумонитис и хронични алвеолитис/фиброза (D-penicilamin, злато, metotrexat), плућно-бубрежни синдром (D-penicilamin), облитерирајући бронхиолитис (D-penicilamin, злато) и некардиогени едем плућа (metotrexat)⁷. Akutni пнеумонитис се јавља у три до пет одсто лечених метотрексатом^{8, 9, 15}.

Циљ рада

Циљ овог рада био је откривање учесталости и врсте патолошких промена на плућима у болесника са дијагностикованим реуматоидним артритисом. Поред тога, испитивана је могућност откривања субклиничких лезија на плућима функционалним испитивањем плућа и њихова објективизација и квантификација. Ово истраживање не бави се етиологијом нађених патолошких промена на плућима, тј. да ли су нађене промене саставни део основне болести, секундарна манифестација

болести, последица примењене терапије или чак коинцидентна болест.

Методe

Овим истраживањем био је обухваћен 71 болесник са дијагностикованим реуматоидним артритисом. Сви болесници били су подвргнути комплетном дијагностичком поступку, а дијагноза РА је постављана на основу ревидираних АРА критеријума¹⁰. Услов да болесници буду укључени у ово истраживање био је да нису имали претходно плућно обољење. Код свих болесника је након дијагностиковања РА урађена аускултација, рендгенографија, функционално испитивање плућа (спирометрија и проток-волумен крива) на апарату „Flowscreen II“, гасни статус и ацидобазно стање артеријске крви на апарату „ABL-500“. Добијени подаци представљени су апсолутним вредностима и процентима. У обради резултата коришћени су следећи дескриптивни статистички параметри и статистички тестови: средња вредност ($\bar{x}$) и стандардна девијација (SD). Тестирање статистичке значајности разлика између пропорција великих независних узорака и пропорција зависних узорака израчуната је t -тестом. Статистичка значајност између атрибутивних обележја и њихових фреквенција утврђена је χ^2 -тестом. Када је у једној групи или рубрици распореда фреквенција било пет или мање случајева, коришћен је тест Колмогорова и Смирнова. У анализи резултата коришћене су и графичке статистичке методе. Критеријум за статистичку значајност био је $p < 0.05$; $p < 0.01$ и $p < 0.001$.

Резултати

Од 71 болесника код којих је дијагностикован РА 83,1% чиниле су жене, а 16,9% мушкарци. Највећи број оболелих припадао је животном добу од 50 до 60 година, са просечном старошћу од 52,31 годину (од 24 до 74 год.). Симптоме од стране респираторног система наводило је 26,76% болесника, што је високо значајно мање ($\chi^2=15,34$; $p < 0,001$) у

Табела 1. Карактер респираторних симптома болесника са реуматоидним артритисом (n= 71)

Симптоми (тип)	Број болесника	%
Умерена диспноја	12	16.90
Кашаљ (суви)	6	8.45
Кашаљ са искашљавањем	5	7.04
Бол у грудима (неангинозне природе)	1	1.40
*Један број болесника наводио је више симптома истовремено		

Табела 2. Карактер аускултационог налаза на плућима у болесника са реуматоидним артритисом (n=71)

Аускултациони налаз на плућима		Број болесника	%
ослабљен основни	дифузно	3	4.22
дисајни шум	у неком пољу	2	2.81
основни дисајни	дифузно	6	8.45
шум поштрени	бронхијално дисање у неком пољу	2	2.81
продужен експиријум		5	7.04
звиждуци		3	4.22
пукоти		6	8.45
плеурално шкрипање		1	1.40
*један број болесника имао је више патолошких аускултационих феномена истовремено			

односу на број болесника без респираторних симптома 73,23%. Болесници који су имали симптоме описивали су их као: гушење благог степена (16,90%), суви кашаљ (8,45%), кашаљ са искашљавањем (7,04%) и бол у грудима неангинозне природе (1,40%). Један број болесника наводио је више симптома истовремено. Већину ових симптома болесници су класификовали у симптоме слабијег интензитета (табеле 1, 5 и 6).

Патолошки аускултациони налаз на плућима имало је 32,39% болесника, што је значајно мање ($p < 0,01$) у односу на број болесника са нормалним аускултационим налазом 67,60%. Патолошки аускултациони налаз био је разноврстан и неспецифичан и имао је карактер ослабљеног или поштреног основног дисајног шума, продуженог експиријума, звиждука, пукота и плеуралног шкрипања (табеле 2, 5 и 6).

Патолошки налаз при рендгенолошком прегледу плућа откривен је у 28 болесника (39, 43%), што не представља значајну разлику ($p > 0,05$) у односу на број болесника са нор-

малном рендгенографијом плућа (60,56%). Код највећег броја болесника, њих девет, тј. 9,85%, рендгенографски преглед показао је плућну фиброзу. Фиброзне промене су биле блажег степена, осим код једне болеснице код које је дијагностикована цистична фиброза. Рендгенографски налаз „појачана плућна шара“ имало је 8,45% болесника, што се може тумачити многоструко. Специфичне туберкулозне (ТБЦ) промене дијагностиковане су у 5,63% болесника. У 7,04% болесника су дијагностиковане плеуралне адхезије или задебљала плеура, а у исто толиког броја рестрикција плућног паренхима и проширени међуребарни простори. Излив у плеури имало је 4,22% болесника. Инфилтрација плућног паренхима откривена је у 5,63% болесника. Један болесник имао је све карактеристике „синдрома скупљених плућа“ (табеле 3, 5 и 6).

Инсуфицијенција вентилације дијагностикована је код 39,43% болесника, што не представља значајну разлику ($p > 0,05$) у односу на број болесника са нормалном плућном функцијом (60,56%). Највећи број болесника

Табела 3. Карактер патолошких промена на рендгенографији плућа у болесника са РА (n=71)

Карактер патолошких промена на рендгенографији плућа	Број болесника	%
Фиброзне промене	7	9.85
Појачана плућна шара	6	8.45
Специфичне ТБЦ промене	4	5.63
Инфилтрација одређеног дела плућног паренхима	3	4.22
Рестрикција плућног паренхима и проширени МРП	5	7.04
Плеуралне адхезије или задебљала плеура	5	7.04
Излив у плеури	3	4.22
„Синдром скупљених плућа“	1	1.40
Цистична плућа	1	1.40
Бронхиектазије	1	1.40
*један број болесника имао је више патолошких промена истовремено		

Табела 4. Тип инсуфицијенције вентилације у болесника са реуматоидним артритисом (n=71)

Тип инсуфицијенције вентилације		Број болесника	%
Рестриктивни тип	лакшег степена	15	21.12
	средњег степена	3	4.22
Опструктивни тип	лакшег степена	3	4.22
	средњег степена	2	2.81
Мешовити тип	лакшег степена	2	2.81
	средњег степена	3	4.22
УКУПНО		28	39.43

Табела 5. Налаз на плућима у болесника са реуматоидним артритисом

	Симптоми		Аускултација плућа		Рендгенограф. плућа		Функц. испитив. плућа	
	Број	%	Број	%	Број	%	Број	%
Нормалан налаз	52	73.23	48	67.60	43	60.56	43	60.56
Патолошки налаз	19	26.76	23	32.39	28	39.43	28	39.43
УКУПНО	71	100.0	71	100.0	71	100.0	71	100.0

Табела 6. Статистичка сигнификантност разлике у броју болесника од РА са нормалним и патолошким налазом добијеним различитим методама прегледа плућа и срца

	Методe	X ²	P	У корист
ПЛУЋА	Симптоми	15.34	p < 0.05	нормалног налаза
	Аускултација	8.8	p < 0.05	нормалног налаза
	Рендгенографија	3.16	p > 0.05	без значајне разлике
	Функционално испитивање плућа	3.16	p > 0.05	без значајне разлике

имао је рестриктивни тип инсуфицијенције (25,34%). Лакши степен инсуфицијенције имао је 21,12%, а средњи степен 4,22%. Опструктивни тип инсуфицијенције имао је 5 болесника (7,03%) – 3 болесника лакшег, 2 средњег степена. Исто толики број болесника имао је мешовити тип инсуфицијенције, с тим што је овде 2 болесника имало лакши степен инсуфицијенције, а 3 болесника средњи степен (табеле 4, 5 и 6).

Гасни статус и ацидобазно стање артеријске крви у свих испитаних болесника били су у физиолошким границама.

У циљу испитивања утицаја пола на настајак плућне инсуфицијенције код болесника са РА, статистички смо тестирали однос учесталости инсуфицијенције вентилације између мушкараца и жена, при чему нисмо добили значајну разлику. Такође, нисмо добили статистички значајну корелацију између животног доба и патолошких промена на плућима у оболелих од РА.

Дискусија и закључи

Мало се пажње у литератури и у пракси поклања проблему плућне патологије код болесника са реуматоидним артритисом. Аутори из Дома здравља у Новом Саду дифузну интерстицијалну фиброзу плућа налазе у 2,7% болесника, а аутори са Института за реуматологију из Београда у 72,7% болесника са РА, што представља велику разлику^{11, 12}. У нашем истраживању патолошке промене на плућима код оболелих од РА дијагностиковане су у 39,43% болесника, што је у сагласности са оним радовима који налазе далеко већи проценат патолошких плућних промена у РА, па се у таквим случајевима слободно може рећи да се ради о плућно-зглобној форми РА. Аутори са Института за кардиоваскуларне и реуматске болести из Нишке Бање инсуфицијенцију вентилације налазе у 31% болесника са РА, што не одступа значајно од наших резултата¹³.

Аутори са Универзитета Западна Аустралија и Одељења за респираторну медицину, реуматологију и радиологију Royal Pert болнице

налазе у свом истраживању¹⁹ 14% оболелих од РА који имају клинички значајну интерстицијалну плућну болест, а 44% болесника који нису имали никакве симптоме, а код којих су биле присутне абнормалности компатибилне са интерстицијалном плућном болешћу. Код укупно 58% болесника открили су промене. Абнормалности компатибилне са интерстицијалном плућном болешћу утврдили су: СТ-ом високе резолуције код 33% болесника, класичном радиографијом код 6%, функционалним испитивањем плућа код 22%, анализом бронхоалвеоларног лавата код 52%, ^{99mTc}-dТра нуклеарним скенирањем код 15% болесника. Четрдесет два одсто (42%) болесника није имало никакве промене компатибилне са интерстицијалном плућном фиброзом¹⁹. Специфичност њиховог истраживања била је у томе што су у истраживање били укључени само они болесници чија болест није трајала дуже од две године. Поред тога, за разлику од нашег истраживања, они су користили и високоосетљиве технике и истраживање је било фокусирано на откривање само оних абнормалности које су компатибилне са интерстицијалном плућном болешћу. Тиме се могу објаснити разлике у смислу укупно већег процента болесника код којих је откривена интерстицијална плућна фиброза, а мањег процента болесника са инсуфицијенцијом вентилације и патолошком класичном радиографијом. Наш закључак је у складу са њиховим – да су плућне промене код болесника са РА честе. Њихово истраживање такође није могло да да неку смерницу којом би се могло предвидети који ће болесници развити плућне промене у склопу РА, а који не. Једину статистички значајну разлику коју су нашли код клинички манифестне интерстицијалне плућне болести јесте мушки пол, што је у складу са неким претходним истраживањима²⁰.

Остала светска истраживања показују присуство плућне патологије код болесника са РА од 2,5 одсто²¹ до 41 одсто²². Истраживање које се бавило аутопсијом РА болесника утврдило је плућну фиброзу код 35 одсто болесника²³.

Код највећег броја болесника у нашем истраживању патолошке промене на плућима дијагностиковане су рендгенолошким прегле-

дом плућа и функционалним испитивањем плућа, што упућује на обавезу ових прегледа код болесника са РА, без обзира на непостојање симптома и нормалан аускултациони налаз. Значајно је навести и да су неки болесници имали нормалну рендгенографију плућа а инсуфицијенцију вентилације, а неки патолошке промене на рендгенографији а нормалну плућну функцију. Анализирајући резултате које смо добили, и узимајући у обзир резултате других сличних истраживања^{17, 19}, сматрамо да једна нормална стандардна рендгенографија плућа не искључује могућност постојања дифузног интерстицијалног поремећаја, као и што једна патолошка рендгенографија плућа не значи одмах да постоји и плућна дисфункција у болесника са РА. Такође непостојање плућне симптоматологије не искључује постојање интерстицијалне плућне болести.

Патолошке промене на плућима код болесника са РА у нашем истраживању нису биле статистички значајне у односу на болеснике

код којих нису дијагностиковане, али су медицински значајне па их тако треба и третирати. Патолошке плућне промене у болесника са РА све више треба схватати не као компликацију РА већ као саставни део обог обољења. Њихова феноменологија је разноврсна, али са знатним карактеристикама и специфичностима. Фиброзни процес на плућима је вероватно иреверзибилан, али упални процес који изазива имуни одговор може добро да реагује на терапију, што може имати утицај на успоравање процеса.

За даља истраживања, али и клинички рад, предлагемо следеће:

Ради откривања латентне инсуфицијенције вентилације функционално испитивање плућа употпунити испитивањем дифузијског капацитета у миру и напору.

У свих болесника са регистрованом инсуфицијенцијом вентилације пратити динамику напредовања инсуфицијенције и њен утицај на прогнозу болести.

Литература

1. Kenneth HF, Kenneth ES: Реуматске болести: Основна и клиничка имунологија. Савремена администрација, Београд, 1991; 356–384.
2. Cannon GW: Pulmonary complications of antirheumatic drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 353–64.
3. Lemaire V, Ryckewaert A: Manifestations pulmonaires cinnecutivites. *Rev Rheum* 1973; 40: 363–8.
4. Faurschou P: Rheumatid pleuritis and thoracoscopy. *Scand J Resp Dis* 1974; 55: 277–83.
5. Wallker F, et al: *Canad Med Ass J* 1982; 127: 1163.
6. Carr DT, Mc Gucin WF: Pleural fluid glucosae – serial observations of its concentracion following oral administratio of glucosae to patiens with rheumatoid pleural effusions and malignat effusions. *Am Rev Resp Dis* 1968; 97: 302–5.
7. Decker JL, Plotz PH, McCarty DJ: *Arhritis and Allied Conditions*. Lea-Febiger, Filadelfija, 1979.
8. Глишић Б., Анђелковић З., Поповић М.: Акутни пнеумонитис у току лечења реуматоидног артритиса метотрекатом. Акутна стања у реуматологији, Балнеоклиматолог 1994; (1): 146–8.
9. Zitnik R, Cooper J: Pulmonary disease due to anthireumatic agents. *Clin Chest Med* 1990; 11(1): 139–150.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, and all: The American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 32: 315–324 .
11. Раковић Ј., Крстић С. и сарадници: Плућна туберкулоза у системским болестима везивног ткива. *Acta rheumat* Београд, 1998; 28 (1): 110.
12. Бобић Б., Бобић Б.: Плућа у реуматоидном артритису. *Acta rheumat* Београд, 1998; 28(1): 87.
13. Тасић И., Ђукић Ј.: Плућна функција у реуматоидном артритису. *Зборник радова, ХИ конгрес реуматолога Југославије*, Прохорово 1994; 52.
14. Ристић М. и сарадници: *Основи реуматологије*. Завод за уџбенике и наставна средства, Приштина, 1988.
15. Karger T, Rau R: Pneumonitis as a complication of low dose Methotrexate therapy in chronic polyarthritis. *Pneumatologiae* 1990; 44(1P): 576–7.
16. Ђурић Б., Жафран Н. и сарадници: Реуматоидне акутне плућне инфилтрације. *Плућ. бол* 1984; 36: 218–22.
17. Продановић С., Рогановић М. и сарадници: Најчешће плућне промене код болесника са реуматоидним артритисом. *Acta rheumatol* 1998. 28(1):87.

18. Ристић М., Гласновић М., Зградић И.: Специјална реуматологија. Универзитет у Приштини, 1998.
19. Gabbay E, Tarala R, Will R, Adler B, Cameron D, Lake RF: Interstitial Lung Disease in Recent Onset Rheumatoid Arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*, Volume 156, Number 2, August 1997; 528–535.
20. Hunninghake G, Fauci AS: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1979, 119: 471–496.
21. Banks J, Banks C, Cheong B, Umachandran V, Smith AP, Jessop JD, et al: An epidemiological and clinical investigation of pulmonary function and respiratory function and respiratory symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Q. J. Med.* 1992; 307–308: 795–806.
22. Garcia JGN, Parham N, Killam D, Garcia PL, Keogh BA: Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133: 450–454.
23. Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita A, Matsuoka Y, Irimajira S et al: Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1994; 21: 33–36.