



Enfermedad intersticial pulmonar asociada a metotrexato

Dayanira Trinidad Guerrero,¹ Carolina Landin Larios,¹ Nashla Hamdan Pérez,¹
Paola Bermúdez Bermejo,¹ Samantha García Thompson,¹ Constanza Villanueva Walbey,¹
Warenka Nabil Abreu Castañeda,¹ Elisa Flores Gómez,¹ Krystell Martínez Balderas,¹
María de Jesús Rosas Romero,² Mayra Mejía Ávila,³ Jaime Eduardo Morales- Blanhir²

RESUMEN. La fibrosis pulmonar intersticial es la forma más común de patología respiratoria inducida por medicamentos, representa tan sólo el 3% de todas las causas de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Los factores de riesgo más importantes para desarrollarla son: la edad mayor de 60 años, el involucro pleuro-pulmonar por artritis reumatoide, uso previo de medicamentos modificadores de la enfermedad e hipoalbuminemia. La EPID se produce por agentes fibrogénicos, que favorecen el engrosamiento difuso de la pared alveolar y de matriz extracelular, manifestándose como un defecto pulmonar restrictivo. El daño pulmonar ocurre como una reacción idiosincrática, sin embargo se han descrito mediadores importantes de la fibrosis, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Es difícil establecer un patrón histopatológico único de la EPID inducida por metotrexato (MTX), los hallazgos que se encuentran con más frecuencia son: inflamación intersticial, fibrosis, células gigantes, eosinófilos e hiperplasia de neumocitos tipo II. La EPID asociada a MTX se puede presentar de manera aguda o subaguda con tos, disnea, fiebre e infiltrados pulmonares, culminando con falla respiratoria. Es un diagnóstico de exclusión, pues es difícil de distinguir de la infección pulmonar o las exacerbaciones de la enfermedad de base. El hecho de que los cambios histopatológicos no parecen estar relacionados con la dosis o con la duración de la terapia con MTX, hace pensar que estos hallazgos en el pulmón no se relacionen con el MTX.

Palabras clave: Fibrosis pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), metotrexato (MTX), neumonitis, inflamación intersticial, toxicidad pulmonar.

ABSTRACT. Interstitial lung fibrosis is the most common form of drug-induced respiratory disease; but it only represents 3% of all the cases of interstitial lung disease (ILD). The most important risk factors associated are advanced age, rheumatoid lung involvement, previous use of disease modifying drugs and hypoalbuminemia. ILD is caused by fibrogenic agents that enhance the widespread thickness of the alveolar wall and the extracellular matrix generating the development of a restrictive lung defect. The lung injury is an idiosyncratic reaction although some factors have been described as important mediators of the fibrosis, for example the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and the transforming growth factor beta (TGF- β). Establishing a unique histopathologic pattern of ILD induced by methotrexate (MTX) is a difficult task, the most common findings are interstitial inflammation, fibrosis, giant cells, eosinophils, and type II pneumocytes hyperplasia. ILD due to MTX presents either acutely or subacutely with cough, fever, dyspnea and pulmonary infiltrates leading to respiratory failure. It is mainly a diagnosis of exclusion, as it is hard to distinguish from infection or exacerbations from pre-existing lung disease. The diagnosis rests on the temporal association between exposure to MTX and the development of respiratory signs and symptoms. The fact that the histopathologic changes don't seem to be related with the dose or length of therapy with MTX suggest that these changes are not caused by MTX.

Key words: Interstitial pulmonary fibrosis, interstitial lung disease (ILD), interstitial inflammation, pneumonitis, methotrexate (MTX), lung toxicity.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), es una entidad donde encontramos diversos grados de inflamación y fibrosis, con un involucro parenquimatoso que abarca al epitelio alveolar, estructuras vasculares, vías aéreas periféricas, intersticio septal, tejido perivasculoso y linfático. Esta enfermedad ocurre como respuesta a una gran variedad de estímulos, sólo en el 35% de los casos se puede identificar al agente causal, en la mayoría de ellas aún se desconoce. La EPID se puede presentar como parte de las enfermedades sistémicas autoinmunes o bien

¹ Universidad Panamericana, Escuela de Medicina.

² Cardioneumología. Servicio de Neumología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán INNSZ.

³ Servicio Clínico 1. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas», INER.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir.

Profesor Titular de Cardioneumología. Servicio de Neumología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Vasco de Quiroga Núm. 15, Tlalpan 14000. México, D.F.

Correo electrónico: moralesjaime@usa.net

como una reacción a los fármacos que se utilizan para el control de las mismas.^{1,2} En relación a los fármacos encontramos que a nivel pulmonar pueden causar fibrosis pulmonar intersticial en forma aislada, que es el tipo más común de alteración encontrada, aunque con menor frecuencia existe la presencia concomitante de daño pulmonar y hepático, pero en otras ocasiones se puede presentar una reacción autoinmune sistémica generalizada o una reacción de hipersensibilidad con involucro pulmonar.³

La lista de fármacos capaces de ocasionar una EPID es cada vez más extensa, actualmente se encuentran una amplia variedad registrada, entre ellos al metotrexato (MTX) cuya principal utilidad es ser inductor de remisión en el tratamiento de la artritis reumatoide. El MTX se describió como un medicamento en 1946 y fue usado por primera vez en el tratamiento de una enfermedad humana en 1948. El MTX es un antagonista del ácido fólico que inhibe la reproducción celular, causando una deficiencia intracelular aguda de las coenzimas de folato. La toxicidad pulmonar relacionada con el MTX se describió por primera vez en 1969 en el tratamiento de la leucemia infantil, después en neoplasias, psoriasis y polimiositis; aunque la dosis con la que inicia el daño no se ha podido establecer, ya que muchos autores afirman que es una reacción idiosincrática.⁴⁻⁷

EPIDEMIOLOGÍA

En relación a la incidencia y prevalencia, los datos que se mencionan son variables, en parte esto se debe a los cambios que con los años se le ha realizado a la clasificación de la EPID, y por otro lado están los diferentes métodos epidemiológicos utilizados actualmente.¹ De las diferentes manifestaciones pulmonares inducidas por fármacos, la fibrosis intersticial pulmonar es la enfermedad respiratoria más común encontrada. Sin embargo, a pesar de esto, la fibrosis intersticial inducida por drogas representa tan sólo el 3% de todas las causas de EPID.³

Se han analizado diversos factores de riesgo para el desarrollo de EPID por MTX, a continuación se mencionan los de mayor significancia estadística:

- La edad mayor de 60 años
- El involucro pleuropulmonar por artritis reumatoide
- Uso previo de medicamentos modificadores de la enfermedad
- Hipoalbuminemia

En menor grado se considera a:

- El tabaquismo
- La diabetes mellitus
- y tener 2 o más afecciones extraarticulares de artritis reumatoide

Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad por MTX, tanto pulmonar como hepática.^{3,8}

FISIOPATOLOGÍA

La EPID es un proceso de reparación después de un daño pulmonar, el cual se caracteriza por el engrosamiento difuso de la pared alveolar, acompañado de matriz extracelular, así como acumulación de células inflamatorias y efectoras, desencadenando la formación de complejos inmunes que envían señales quimiotácticas.⁹ A pesar de que sólo el 3% de todas las EPID se relacionan con medicamentos, sólo algunos fármacos están relacionados con afección intersticial pulmonar y capaces de provocar fibrosis, entre los más conocidos están: *amiodarona*, *bleomicina*, *ciclofosfamida*, *ergotamina*, *5-fluorouracilo*, *labetalol*, *metotrexato (MTX)*, *penicilamina*, *radioterapia*, *sulfasalazina* y *tamoxifen*.³ Los efectos de estos medicamentos a nivel pulmonar son edema y hemorragia alveolar, neumonía intersticial descamativa, daño alveolar difuso y reacción alveolar tipo proteinosis, aunque el mecanismo de acción no está aún bien determinado.³

El MTX es un medicamento que inhibe competitivamente la dihidrofolato reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato, el cual ayuda en la síntesis de purinas y por lo tanto en la síntesis de ADN. Este medicamento se ha usado en el tratamiento de las psoriasis, dermatomiositis, además se considera modificador de la enfermedad en artritis reumatoide.⁷

La toxicidad pulmonar por MTX ocurre durante el periodo de tratamiento, es poco frecuente que ocurra por sobredosis. Lo más común es que el daño ocurra con dosis terapéuticas y como una reacción idiosincrática.^{3,7} Han surgido teorías en las que se menciona que la inflamación en las EPID es mínima en estadios tempranos, por lo que se estipula que existe una alteración en los mecanismos de reparación de daño pulmonar y de esta forma las células alveolares epiteliales se activan, lo que favorece la producción de mediadores de fibrosis.^{10,11} Se ha detectado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), cuya fuente son las células epiteliales alveolares tipo II, participa de diversas formas; estimula la adhesión de las células inflamatorias, favorece la aparición de un ambiente procoagulante, inicia una cascada de citocinas e inmunomoduladores, participa en la actividad de las células mesenquimales, y además en quimiotaxis de eosinófilos y plaquetas que liberan mediadores profibróticos, y por último, tiene acción fibroblástica por una vía del factor de crecimiento derivado de plaquetas, que induce una sobreexpresión en la transcripción de colágeno.^{10,11}

Lo normal es que TNF- α se una a su receptor, y active a la ciclooxigenasa 2, que induce la síntesis de prostaglandina E2 y la prostaglandina F1, las cuales contribuyen

en la retroalimentación encargada de controlar la producción de TNF- α , limitando la reparación. En la EPID no hay una adecuada cantidad de receptores de TNF- α , por lo que se dificulta la regulación, y por lo tanto el control del crecimiento y fibrosis.¹¹

Se han descrito otros elementos que juegan un papel importante dentro del proceso de fibrosis, por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de plaquetas favorece la mitosis de las células mesenquimales, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) disminuye la degradación del procolágeno, porque inhibe la producción de colagenasas, además de favorecer la activación de los inhibidores de metaloproteinasas. Además que TNF- α y TGF- β están produciendo una sobre-regulación de los factores proapoptóticos.^{10,11}

DIAGNÓSTICO

Es difícil identificar un patrón histológico o radiológico específico de los efectos del MTX en el intersticio pulmonar, ya que dentro de la enfermedad intersticial inducida por drogas se pueden encontrar patrones como: 1) neumonía intersticial usual, 2) neumonía intersticial no específica celular, 3) infiltrados pulmonares y eosinofilia, 4) neumonía intersticial linfocítica, 5) neumonía intersticial descamativa, 6) reacción granulomatosa, 7) o un patrón de neumonía organizada criptogénica. Si hay daño a nivel alveolar podemos encontrar: 1) edema, 2) hemorragia con o sin inflamación de los capilares, 3) neumonía intersticial descamativa y 4) daño alveolar difuso.^{3,12} Los hallazgos histopatológicos más encontrados son: inflamación intersticial y fibrosis; además de células gigantes, eosinófilos e hiperplasia de los neumocitos tipo II. Además de la formación de granulomas y membrana hialina.⁵

Con el uso específico de MTX se han observado hallazgos histológicos y radiológicos como:²

- Enfermedad intersticial pulmonar aguda
- Enfermedad intersticial pulmonar subaguda
- Infiltrados pulmonares y eosinofilia
- Enfermedad granulomatosa intersticial
- Edema pulmonar
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda progresiva
- Hemorragia alveolar difusa
- Infecciones oportunistas

CUADRO CLÍNICO

La EPID asociada a MTX se puede presentar de manera aguda o subaguda con tos, disnea, fiebre e infiltrados pulmonares, culminando con falla respiratoria. Es un diagnóstico de exclusión, pues es difícil de distinguir de la infección pulmonar o las exacerbaciones de la enfermedad de base.⁷

Uno de los patrones clínicos más importantes es el pulmón agudo asociado a MTX. Éste tiene un pródromo compuesto por tos seca, disnea, fiebre y una radiografía normal de tórax, esto dura de 3 a 14 días. Después del periodo prodrómico, el pulmón agudo asociado a MTX se acelera, produciendo sombras alveolares densas, difusas y rápidamente progresivas, edema alveolar en una gran parte de los casos, además de pérdida de volumen.³

Es importante descartar una neumonía por agentes oportunistas, pues el cuadro clínico y los hallazgos radiológicos suelen ser idénticos. Además de que las infecciones por *Pneumocystis jiroveci*, citomegalovirus, *Cryptococcus*, herpes zoster y *Nocardia* se han asociado al tratamiento prolongado con MTX.¹³

Otra condición clínica asociada es la hemorragia alveolar difusa (HAD) que consiste en sangrado difuso de la microcirculación, con o sin capilaritis pulmonar demostrable. La HAD ocurre sola o en conjunción con los riñones u otros órganos, sugiriendo una micropoliangitis sistémica inducida por medicamentos.¹⁴

Los granulomas son hallazgos ocasionales en los pulmones o nódulos linfáticos de los pacientes expuestos a MTX.³

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Los mecanismos irritativos que se asocian, ocasionan un proceso de reparación con proliferación y diferenciación a nivel del intersticio pulmonar, lo que favorece la aparición de fibrosis, es por esto que aumenta el grosor capilar y se dan las anomalías funcionales tan características de la EPID, tanto en el intercambio gaseoso como en la mecánica pulmonar, que se pueden evidenciar a través de una gasometría arterial y espirometría/pletismografía.¹⁰ Cuando se evalúan las propiedades mecánicas del pulmón de las EPID, incluyendo las ocasionadas por fármacos, en general se manifiestan dando un patrón restrictivo, ya que en algunas ocasiones la alteración se puede centrar a la vía aérea periférica y podría manifestarse más como un proceso de tipo obstructivo o mixto, sin embargo, como se ha mencionado, la restricción sigue siendo la alteración funcional que predomina, y ésta nos dará una disminución en la capacidad pulmonar total (CPT), capacidad residual funcional (CFR), volumen de reserva espiratoria (VRE) y volumen residual (VR), alteraciones que se deben esencialmente a una disminución en la capacidad de distensión del parénquima pulmonar; sin embargo, se mantiene la relación entre el volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF).¹⁵

RADIOGRAFÍAS DE TÓRAX

Hasta el momento continúa siendo un método útil en la evaluación inicial de cualquiera de las diferentes EPID, sin embargo, por su bajo nivel de resolución en algunos casos sugestivos de afección pulmonar asociado a fármacos, incluyendo al MTX, la podemos encontrar normal, no descartando la afección intersticial, sobre todo cuando hay un evento causal relacionado que sugiera el mismo. Por otro lado, cuando ésta es anormal no se tiene la sensibilidad suficiente para detectar los diferentes patrones asociados a lesión por drogas que pudiesen orientar a un tipo en específico, esto último con la finalidad de diferenciar los diferentes grados de afección y cronicidad del mismo proceso, especialmente para identificar el daño pulmonar potencialmente reversible del irreversible o fibrótico, siendo necesario otros métodos de imagen.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE ALTA RESOLUCIÓN

Desde hace varios años se ha considerado a la tomografía computada de alta resolución (TCAR) del tórax una parte esencial en la exploración diagnóstica en la EPID, donde es fundamental para la determinación del patrón predominante, por lo que la EPID secundaria a fármacos no es una excepción. Aunque la mayoría de las reacciones a drogas tienen una apariencia inespecífica en la tomografía, la imagen obtenida en general correlaciona con el tipo de afección parenquimatosa, la afección intersticial dada por el MTX ocurre aproximadamente en el 5 a 10% de los casos y no está relacionada a toxicidad y duración del tratamiento o dosis acumulada, en contraste a otros agentes citotóxicos el MTX con frecuencia resulta en anomalías reversibles, en muchos de los casos la apariencia histológica semeja a la neumonitis por hipersensibilidad y con menor frecuencia a la neumonía organizada criptogénica (NOC) o al daño alveolar difuso (DAD), por lo que la imagen más común vista en TCAR está dada por una opacidad en vidrio despulido o bien en consolidación (*Figura 1*), en forma menos frecuen-

te observamos datos de fibrosis intersticial con la presencia de imágenes reticulares, bronquiectasias por tracción, así como imagen en panal de abeja, sobre todo en los casos donde se presenta fibrosis pulmonar.

HALLAZGOS EN LA BRONCOSCOPIA Y LA BIOPSIA DE PULMÓN

El lavado broncoalveolar (LBA) en el diagnóstico de la EPID es limitado. Se observa una distribución preferentemente con predominio de neutrófilos y eosinófilos, pero el diagnóstico no sólo se puede basar en este análisis.

La biopsia de pulmón es el estándar de oro para el diagnóstico y se recomienda para confirmar la sospecha de la afección intersticial pulmonar. La biopsia debe ser tomada de dos lugares diferentes del pulmón para poder tener más especificidad en la sospecha diagnóstica. La decisión de hacer este procedimiento debe ser muy cuidadosa.¹⁶ Los hallazgos morfológicos dados por efecto de estos medicamentos a nivel pulmonar son edema y hemorragia alveolar, neumonía intersticial descamativa (NID), daño difuso alveolar (DAD) (*Figura 2*), neumonía intersticial inespecífica (NINE), neumonía organizada criptogénica (NOC) y reacción alveolar tipo proteinosis, aunque el mecanismo de acción aún no está bien determinado.^{3,17}

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de EPID se hace principalmente mediante la correlación del tiempo de exposición al MTX y el desarrollo de los signos y síntomas respiratorios. La asociación cronológica se puede hacer si se tiene una radiografía pulmonar previa al inicio del tratamiento. Los criterios diagnósticos de enfermedad intersticial pulmonar inducida por fármacos se mencionan en el *cuadro 1*.³

En general la afección pulmonar por medicamentos ocurre durante el tratamiento, siendo más frecuente si éste es administrado vía oral o parenteral. Es menos probable que ocurra cuando los medicamentos que producen EPID son administrados por vía tópica, inhalada, in-

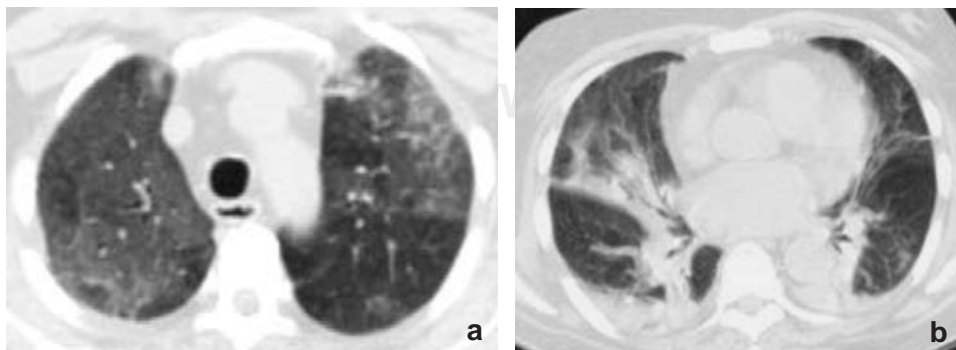


Figura 1. TCAR en donde observamos imagen en vidrio despulido en forma difusa en parches (a), mostrando zonas de consolidación en los lóbulos inferiores en forma subpleural (b), en un caso de toxicidad pulmonar secundaria a fármacos.

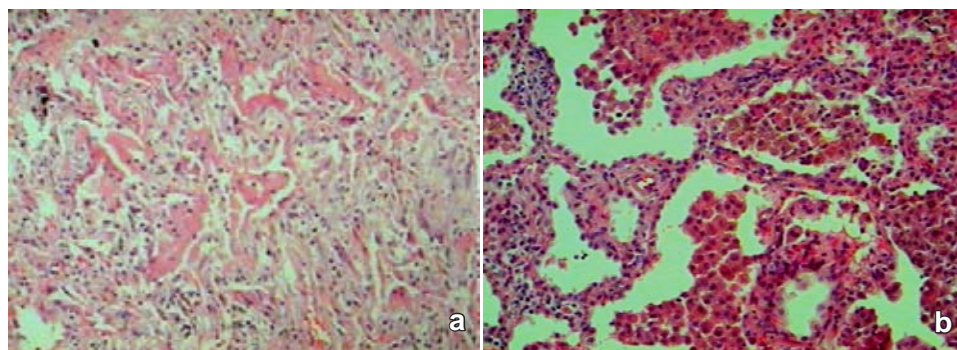


Figura 2. Dos cortes histológicos donde se observa: **a)** imagen de daño alveolar agudo, con la presencia de membrana hialina, **b)** imagen de neumonía intersticial descamativa, obsérvese la presencia del acúmulo de macrófagos intraalveolares con la presencia de hemosiderina (imágenes cortesía del Dr. Miguel Gaxiola, INER).

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de enfermedad infiltrativa pulmonar inducida por medicamentos.

1. Identificar el medicamento correctamente
Se deben identificar todos los medicamentos prescritos y no prescritos, componentes de la dieta, hierbas, productos hechos en casa, productos ilícitos y radioterapia
2. Singularidad de los medicamentos
En los pacientes que toman muchos medicamentos, se evalúan los efectos adversos pulmonares de éstos y el patrón de respuesta pulmonar para cada uno
3. Correlación temporal
El tiempo de inicio de la enfermedad intersticial pulmonar es variable. El inicio de los síntomas debe estar asociado con el tiempo en el que se administró el medicamento. No deben existir pruebas de enfermedad pulmonar previas al tratamiento, para esto se necesitan radiografías previas. Todos los signos y síntomas relacionados con la enfermedad intersticial pulmonar deben desaparecer al retirar el medicamento, con excepción de los casos en los que hay fibrosis pulmonar
Recurrencia de los signos y síntomas al dar el medicamento nuevamente
Características clínicas, de imagen y lavado broncoalveolar junto con el patrón patológico específico de cada medicamento
4. Excluir cualquier otra causa de enfermedad intersticial pulmonar
Descartar infecciones y edema pulmonar, entre otras

tratecal, intracavitaria e intraarterial. En la mayoría de los casos la EPID ocurre a dosis terapéuticas del medicamento y en ocasiones se observa como una reacción idiosincrática.^{3,7}

CONCLUSIÓN

Se necesitan estudios epidemiológicos para evaluar la incidencia y prevalencia de la EPID asociada a MTX en la población mexicana.⁸

Es recomendable realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con MTX para tener un con-

trol del estado clínico del paciente, así como pruebas de función pulmonar como vigilancia.³

Un problema importante para poder saber si el MTX realmente produce EPID, es que la mayoría de los pacientes que toman MTX tienen artritis reumatoide, una enfermedad que por sí misma es causa de enfermedad intersticial pulmonar.¹⁸

Es difícil identificar una neumonitis por MTX ya que no hay hallazgos patognomónicos que la distinguen de otras etiologías.³

El hecho de que los cambios histopatológicos no parecen estar relacionados con la dosis o con la duración de la terapia con MTX hace pensar que estos cambios en el pulmón no se relacionen con el mismo.⁵

REFERENCIAS

1. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(2 Pt 1): 646-664.
2. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez BE, Sueiro A, Villena V. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol 2003; 39(12): 580-600.
3. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration 2004; 71: 301-326.
4. Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994; 53(7): 434-439.
5. Imokawa SCT. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. Eur Respir J 2000; 15: 373-381.
6. Dawson JKG. Investigation of the chronic pulmonary effect of low dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. Rheum 2002; 11: 262-267.
7. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004; 43: 143-147.

8. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, Clair WE, Sundy JS, Alexander RW, Walker SGJ, Axiotis CA. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356-364.
9. Lympny PA. Interstitial lung disease: Pathophysiology and genetic predisposition. *Medscape General Medicine* 2000; 2(1).
10. Lasky JA, Brody AR. Interstitial fibrosis and growth factors. *Environ Health Perspect* 2000; 108(Suppl 4): 751-762.
11. Allen JT, Spiteri MA. Review growth factors in idiopathic pulmonary fibrosis: relative roles. *Respir Res* 2002; 3: 13.
12. Thomeer MJCU. Comparison of registries of interstitial lung disease in three european countries. *Eur Respir J* 2001; 114-118.
13. Kane GC, Troshinsky MB, Peters SP, Israel HL. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with weekly methotrexate: Cumulative dose of methotrexate and low CD4 cell count may predict this complication. *Respir Med* 1993; 87: 153-155.
14. Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 133-140.
15. Khandadh ME, Jayakrishnan B, Al-Gorairs S, Al-Mutairi M, Al-Mardni N, Onakeda B, Malaviya AN. Effect of methotrexate on pulmonary function in patients with rheumatoid arthritis – a prospective study. *Rheumatol Int* 2002; 22: 204-207.
16. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 8.
17. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(4 Pt 1): 1301-1315.
18. Soon KD. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006; 12: 346-353.