

> REVISIÓN

Manifestaciones pulmonares del lupus eritematoso sistémico

Pena González A¹, Rodríguez Casal P², González Barcala FJ¹

¹ Servicio de Neumología-Hospital de Pontevedra.

² Medicina de Familia-Hospital de Pontevedra.

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, multiorgánica, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos.

Puede afectar a todos los componentes del aparato respiratorio. La afectación pleural es la manifestación pulmonar más frecuente, y está presente hasta en un 50% de los pacientes con LES. También puede afectar al parénquima pulmonar, a las vías aéreas o a los vasos pulmonares. Asimismo, son frecuentes las infecciones, favorecidas por la inmunosupresión propia del LES o secundaria a los tratamientos de esta enfermedad.

El diagnóstico diferencial requerirá con frecuencia exploraciones invasivas. La evolución de estas alteraciones es variable, pero la tasa de respuesta al tratamiento corticoideo o con otros inmunosupresores es elevada.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica y multiorgánica, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos que puede afectar a cualquier órgano o sistema, aunque los más frecuentemente afectados son la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso. El curso de la enfermedad es impredecible, con periodos alternantes de actividad y remisión.

Puede afectar al pulmón por múltiples vías, pudiéndose afectar todos los componentes del sistema respiratorio en distinto grado durante el curso de la enfermedad y contribuir a la morbimortalidad.

ENFERMEDAD PLEURAL

La enfermedad pleural es la manifestación pulmonar más frecuente en el curso del LES^{1,2}. Hasta un 35-50% de los pacientes con lupus pueden presentarse con afectación pleural, habitualmente con síntomas pleuríticos, pero en ocasiones asintomáticos. Aunque la afectación pleural suele ocurrir en pacientes ya diagnosticados de LES, en ocasiones constituye la primera manifestación de la enfermedad. Por eso el diagnóstico diferencial de un derrame pleural de causa inexplicada debe incluir el LES³. Cuando se presenta, el derrame pleural frecuentemente es bilateral, de pequeña cuantía y con tendencia a recurrir. Típicamente se presenta con dolor pleurítico, disnea, tos y fiebre⁴. Es importante diferenciar este derrame

Correspondencia: Antonio Pena González. Servicio de Neumología
Hospital de Pontevedra
C/ Loureiro Crespo, nº 2-36002-Pontevedra
Fax: +34-981583312
Correo electrónico: antonio.pena.gonzalez@sergas.es

pleural lúpico, es decir, el derrame que aparece como consecuencia de la afectación directa de la pleura, del derrame pleural que aparece en pacientes con LES, pero debido a otras causas, como afectación renal, infarto, infección o insuficiencia cardiaca, pues clínicamente pueden ser indistinguibles. Bioquímicamente el derrame pleural del LES es un exudado que puede ser inicialmente de predominio neutrofílico, pero a los pocos días se torna linfocítico⁴. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) tiene también un gran valor diagnóstico, pues aunque pueden observarse en otras enfermedades, títulos de 1:160 o superiores son bastante específicos del LES. Igualmente una relación de 1 o superior entre ANA del líquido pleural y del suero o un patrón de inmunofluorescencia homogénea son bastante específicas, aunque no totalmente, de LES, pues hasta un 10% de pacientes sin LES puede presentar positividad para ANA en el líquido pleural y en algunos derrames pleurales de etiología inflamatoria los títulos pueden ser de 1:160 o superiores. En estos falsos positivos el patrón de inmunofluorescencia suele ser moteado, pero existen excepciones. Los datos del estudio anatomopatológico de la pleura obtenida por biopsia carecen de especificidad, por lo que la biopsia pleural en caso de sospechar un derrame de etiología lúpica no está indicada². No requiere un tratamiento específico, siendo suficiente en muchas ocasiones la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para el control sintomático. Si no se resolviera el derrame se administran corticoides durante unas dos semanas.

ENFERMEDAD PARENQUIMATOSA

Neumonitis lúpica aguda

Es una manifestación poco frecuente, pero bien conocida, del LES. Se presenta en el 1-4% de los pacientes y a veces puede constituir la primera manifestación de la enfermedad^{2,5}. Se caracteriza por un inicio brusco con síntomas inespecíficos, que incluyen la disnea, fiebre, tos, dolor pleurítico y, en ocasiones, hemoptisis^{5,6}. Ocasionalmente puede existir un rápido deterioro clínico con progresión a un fallo respiratorio agudo que requiera ventilación mecánica. Existe una correlación entre la clínica y los anticuerpos SSA/Ro; poniéndose de manifiesto que el 81% de los pacientes con complicaciones pulmonares presentaban

anticuerpos anti-SSA. La radiografía y la Tomografía Computarizada (TC) muestran un infiltrado alveolar uni o bilateral con aspecto de vidrio deslustrado en campos inferiores. La presencia de un pequeño derrame pleural es frecuente^{2,7}. Es importante obtener lo más rápidamente el diagnóstico pues la mortalidad de la Neumonitis lúpica puede alcanzar el 50%. El principal problema que se plantea en estos pacientes es diferenciar este proceso de una neumonía de etiología infecciosa, pues las manifestaciones clínicas y radiológicas son similares y el tratamiento es radicalmente opuesto (corticoides vs antibióticos). En la mayoría de los casos el diagnóstico de este cuadro se realiza por exclusión una vez que se ha descartado la etiología infecciosa mediante cultivos de sangre, esputo y aspirados bronquiales. En ocasiones puede ser necesaria la realización de biopsia mediante broncoscopia o videotoracoscopia⁸. El estudio histológico de este cuadro es inespecífico, observándose una inflamación y necrosis de las paredes alveolares, edema, inflamación del intersticio, trombosis intramural y hemorragia alveolar con o sin capilaritis^{2,9}. El tratamiento de esta patología se realiza mediante la administración de corticosteroides sistémicos, 1-2 mg/kg/día y antibióticos de amplio espectro³. Si este tratamiento no es efectivo o el paciente se encuentra en estado crítico desde el principio pueden administrarse pulsos de Metilprednisolona (1 gr/día), u otros tratamientos como ciclofosfamida, metotrexate o azatioprina^{2,3,10}.

Hemorragia alveolar difusa (had)

Esta patología es rara, con una frecuencia de 2-5%^{2,11-14}, pero potencialmente mortal, suele ocurrir en pacientes con lupus de varios años de evolución, aunque en el 20 % de los casos puede ser la forma de comienzo de la enfermedad¹⁴.

La presentación característica incluye disnea de comienzo brusco, tos, fiebre e infiltrados en la radiografía de tórax, que característicamente son difusos y bilaterales, aunque no es rara la presentación de infiltrados en placas con predominio en lóbulos inferiores¹⁴. La hemoptisis es frecuente y típica de este cuadro, pero hasta un 40-60% de pacientes no la presentan al inicio del cuadro, y algunos no la presentan nunca¹⁵. La anemia también es característica de este

cuadro¹³⁻¹⁵, aunque debe descartarse que sea debido a una anemia hemolítica, proceso también frecuente en los pacientes con LES³. Es muy sugestiva de HAD la tríada de anemia, condensaciones del espacio aéreo y hemoptisis. La manifestación extrapulmonar más frecuente en estos pacientes es la nefritis lúpica, que se observa en más del 50% de los casos^{11,14,15}. Una broncoscopia con lavado alveolar de manera temprana es el mejor método diagnóstico de la HAD y excluye la infección. El líquido suele ser francamente hemático o teñido de sangre. La presencia de hematíes sueltos, hematíes en el interior de macrófagos alveolares o macrófagos cargados de hemosiderina (que suelen observarse a las 48 horas de la hemorragia) es altamente sugestivo de hemorragia alveolar^{1,3,12}. La positividad de los ANA corrobora el diagnóstico al mismo tiempo que la negatividad de otros anticuerpos típicos de enfermedades que se asocian a Hemorragia Alveolar Difusa, como los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) para la Granulomatosis de Wegener; o los antimembrana basal glomerular (AntiGMB) en el Síndrome de Goodpasture, descartan estos procesos³. Una prueba a la que se le concede valor diagnóstico para determinar la existencia de HAD es la medición de la capacidad de difusión (DLCO). En la HAD la DLCO está típicamente elevada; considerándose que un incremento del 30% con respecto a la DLCO basal es muy sugestiva de HAD.

Las alteraciones histológicas se caracterizan por la existencia de un infiltrado intersticial de células mononucleares y polimorfonucleares, necrosis alveolar, edema, macrófagos cargados de hemosiderina, proliferación de la íntima de los vasos pulmonares y trombos intramurales organizados^{8,15,16}. La vasculitis de las pequeñas arterias y arteriolas (microangeitis) y en especial de los capilares (capilaritis) es una alteración frecuente en la HAD del LES y que en algunas series existe hasta en un 80% de casos^{14,17}. La capilaritis aunque típica del LES no es específica pues puede presentarse en otras enfermedades¹⁸. No obstante también se puede presentar la HAD sin signos de vasculitis.

El tratamiento del HAD secundario al LES no está bien definido. Generalmente se inicia con dosis altas de corticosteroides intravenosos, 1 gr/día de metilprednisolona durante 3 días seguido de 60 mg/

día de prednisona, asociado en muchas ocasiones con ciclofosfamida intravenosa, a dosis de 500-1000 mg/m² cada 4 semanas^{1,13-15}. Se emplea la antibioterapia empírica, hasta que la causa infecciosa quede excluida. La plasmaféresis queda relegada a los casos refractarios a otros tratamientos^{11,14,17}.

El pronóstico es variable y depende de la presencia y severidad de manifestaciones extrapulmonares concomitantes. También hay que destacar que ensombrece el pronóstico la existencia de una infección pulmonar coincidente. La mortalidad oscila entre un 40-50%^{1,14,15}, aunque trabajos recientes refieren mejoría significativa del pronóstico, con una mortalidad del 25%¹³; no se sabe si por efecto de un diagnóstico mas precoz o por un mejor tratamiento.

Neumonía intersticial crónica

Esta entidad puede producirse como complicación de la neumonía lúpica aguda¹⁹ u ocurrir de manera independiente²⁰. En este caso los pacientes suelen ser de edad avanzada y con varios años de evolución de su LES. Es una manifestación poco frecuente, mucho mas rara que en otras enfermedades del colágeno como la Artritis Reumatoide (AR) o la Esclerodermia³. La utilización de TC de alta resolución permite descubrir una afectación del intersticio pulmonar hasta en un 30% de pacientes con LES¹. Las alteraciones más frecuentes son imágenes en vidrio deslustrado y opacidades reticulares, con predominio en las bases^{20,21}.

Las manifestaciones clínicas de esta patología son similares a las encontradas en la enfermedad pulmonar intersticial idiopática e incluye disnea progresiva y tos no productiva. Las manifestaciones radiológicas son igualmente similares a las de la FPI. Las alteraciones anatomopatológicas corresponden a las de una Neumonitis Intersticial no Específica (NSIP)²², aunque hay casos descritos de Neumonitis Intersticial Usual y de Neumonitis Intersticial Linfoidea (LIP)^{22,23}. Las alteraciones en la exploración funcional suelen corresponder a un patrón de tipo restrictivo.

El tratamiento debe ser individualizado, basándose en la presencia o ausencia de inflamación activa. Para esto algunos autores plantean la utilidad de las exploraciones radiológicas y el lavado broncoal-

veolar; mientras otros aconsejan la realización de una biopsia pulmonar quirúrgica³. En los casos en que se demuestre la existencia de una NSIP o una LIP el tratamiento sería una combinación de corticoides e inmunosupresores, bien ciclofosfamida o azatioprina¹. La eficacia de este tratamiento es variable e impredecible, pudiendo observarse resoluciones completas, mejorías, o incluso empeoramientos²⁰. Un fármaco relativamente reciente y que se ha mostrado prometedor en el tratamiento de las neumonitis intersticiales asociadas a las enfermedades del tejido conectivo es el micofenolato de mofetil²⁴. Este medicamento ejerce sus efectos mediante la supresión de los linfocitos proliferantes inhibiendo la síntesis de purinas. Su administración, generalmente asociada a corticoides mejora la función pulmonar de estos pacientes sin necesidad de incrementar la dosis de corticoides, e incluso logra la disminución de estos sin empeoramiento. Tiene además la ventaja sobre los inmunosupresores habituales, como ciclofosfamida o azatioprina de sus escasos efectos secundarios. La duración del tratamiento no está establecida y depende de la respuesta conseguida.

ENFERMEDAD DE LAS VÍAS AÉREAS

La enfermedad de vías aéreas altas, al contrario que en otras colagenosis como la AR, Granulomatosis de Wegener o Policndritis recidivante, es rara, aunque bien conocida en el LES. Las alteraciones de la vía aérea superior descritas en el LES comprenden ulceración hipofaríngea, inflamación laríngea, epiglotitis o cricoaritenoiditis. Esta última es un proceso agudo que se acompaña frecuentemente de otras manifestaciones lúpicas y responde a los corticoides sistémicos. Los pacientes con LES están muy predispuestos a presentar estenosis subglóticas tras intubación endotraqueal, incluso de solo unos días. Otra manifestación rara del LES es la parálisis uni o bilateral de las cuerdas vocales.

En las vías aéreas inferiores las alteraciones más frecuentes son el engrosamiento de la pared bronquial y las bronquiectasias, que se visualizan en la TC de alta definición, en el 20% de los pacientes con lupus^{25,26}. La bronquiolitis obliterante es una complicación rara en el LES, y ocurre especialmente en aquellos que presentan un Síndrome de Sjögren asociado^{27,28}. Algo

mas frecuente es la aparición de una Neumonía Organizada Criptogenética (NOC)^{29,30,31}. La administración de corticoides obtiene una rápida mejoría clínico-radiológica en la mayoría de los casos.

ENFERMEDAD PULMONAR VASCULAR

Hipertensión pulmonar (HP)

La Hipertensión Pulmonar (HP) clínicamente significativa es rara en el LES. Sin embargo, cuando se utilizan técnicas sensibles, como la ecocardiografía, la prevalencia de esta entidad en el LES oscila entre el 5-40%³²⁻³⁴.

El fenómeno de Raynaud ocurre en el 75% de los pacientes que asocian la HP al LES, en comparación con el 20-30% de los que lo presentan sin clínica evidente de HP^{5,33}. Lo mismo ocurre con los anticuerpos antifosfolípido, positivos en un 65-70% de los casos de LES con hipertensión pulmonar frente a la mitad de LES sin hipertensión pulmonar^{33,35,36}. Las alteraciones anatomopatológicas son inespecíficas y consisten en hipertrofia muscular, proliferación de la íntima y estrechamiento de la luz de las arterias musculares. La existencia de vasculitis es rara, aunque descrita en casos de HP asociada al LES³⁷.

En estos pacientes se objetiva una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor. El más estudiado es la ciclofosfamida con el que se obtiene una apreciable mejoría clínica y hemodinámica, con un descenso significativo de la presión arterial pulmonar (PAP)³⁸. Los corticoides, generalmente asociados a los inmunosupresores, mejoran la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes^{39,40}. Aquellos casos donde la HP se debe fundamentalmente a un mecanismo inflamatorio a nivel de las arterias pulmonares y se encuentran en un estadio precoz de la enfermedad, clase I – II de la NYHA, son los que presentan mejor respuesta al tratamiento. Los pacientes que se encuentran en estadios más avanzados, clase III – IV de la NYHA o los que no responden al tratamiento inmunosupresor podrían ser tratados con una combinación de medicamentos inmunosupresores y vasodilatadores pulmonares específicos. Los fármacos vasodilatadores pulmonares específicos como epo-prostenol⁴¹, bosentan⁴², sitaxsentan⁴³ o sildenafil⁴⁴ que han demostrado su eficacia en el tratamiento

de la HP Primaria son también eficaces en la HP que acompaña al LES, mejorando la sintomatología, disminuyendo la PAP e incrementando la supervivencia. Los anticoagulantes orales pueden ser de utilidad en determinados casos siempre que no exista riesgo de sangrado⁴⁵.

En general, los pacientes con HP asociada al LES tienen peor pronóstico que los que sufren HP idiopática, con una mortalidad del 60% vs 32% respectivamente. El pronóstico guarda relación con varios factores, entre los que destacan el estado hemodinámico y el grado de respuesta al tratamiento^{3,33}. El estado hemodinámico es el factor más determinante para predecir supervivencia, empeorando el pronóstico según se eleva la presión en la arteria pulmonar y en la aurícula derecha³³.

OTRAS MANIFESTACIONES PULMONARES

Síndrome del pulmón “encogido”

Este cuadro recibe su nombre de las alteraciones radiográficas características consistentes en pulmones disminuidos de tamaño, elevación de ambos hemidiafragmas y con frecuencia atelectasias basales⁴⁶. El proceso se debe a debilidad de la musculatura respiratoria, frecuente en los pacientes con LES⁴⁷⁻⁵⁰. El síntoma más frecuente es la disnea, sin relación con las alteraciones radiográficas. La ortopnea es típica de este cuadro y se debe a la debilidad de la musculatura diafragmática^{46,47}. Característicamente estos pacientes no suelen presentar debilidad de la musculatura periférica⁵⁰. Las presiones respiratorias máximas medidas a nivel bucal están disminuidas traduciendo la debilidad de la musculatura respiratoria^{50,51}. La causa subyacente de esta patología es desconocida. El tratamiento no está perfectamente establecido, habiéndose descrito mejorías con la administración de corticoides, teofilina y beta-adrenérgicos^{3,51}. El pronóstico es, en general, favorable, pues aunque la disnea puede ser importante y la respuesta al tratamiento variable, muchos pacientes se estabilizan o mejoran^{47,50}.

Hipoxemia aguda reversible

Es una patología aguda extremadamente rara, descrita en enfermos hospitalizados con LES y que se

caracteriza por hipoxemia sin evidencia radiográfica de afectación pulmonar⁵². Característicamente estos pacientes suelen presentar un gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (A-a O₂) aumentado, con disminución de la capacidad de difusión y de la capacidad vital⁵². La patogenia de este cuadro no se conoce, pero el hecho de que estén elevados los productos de degradación del complemento hace pensar que la agregación y activación de neutrófilos mediados por el complemento dentro de la vasculatura pulmonar podría ser la causa de este proceso⁵³. La mayoría de los casos responden a altas dosis de corticosteroides⁵².

Infeción

Es una complicación frecuente en los pacientes con LES^{8,10}, derivándose de la depresión inmunitaria de estos pacientes, tanto por la propia enfermedad como por los tratamientos administrados. La infección es la primera sospecha a considerar en pacientes con LES con manifestaciones pulmonares, especialmente en aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor³.

Trombosis

Casi un 70% de pacientes con LES presenta anticuerpos antifosfolípidos (aPL), siendo los dos más conocidos el anticoagulante lúpico (LA) y el Anticuerpo Anticardiolipina (aCL)^{54,55}. Estos anticuerpos predisponen al desarrollo de trombosis tanto venosas como arteriales. El síndrome antifosfolípido (APS) es la combinación de sucesos vasculares clínicamente relevantes y la presencia de dichos anticuerpos⁵⁶. Los pacientes con LES y aPL multiplican por seis las posibilidades de sufrir un evento tromboembólico venoso en comparación con los pacientes con LES que no presentan estos anticuerpos. Esta predisposición es mayor en los pacientes con LES y LA que en aquellos que presentan positividad para aCL⁵⁴. Además existe una serie de complicaciones intratorácicas no tromboticas que se asocian al aPL, incluido el Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto, la HP o la hemorragia alveolar difusa⁵⁷. Aunque la causa más frecuente de HP en pacientes con LES y APS es la de origen tromboembólica, en ocasiones los pacientes con LES y APS presentan HP no secundaria a tromboembolismos de repetición, lo que sugiere que el APS puede

ocasionar HP por otros mecanismos, como depósito de complejos inmunes en el tejido pulmonar, excesiva vasoreactividad o exceso de producción de endotelina por parte del endotelio vascular pulmonar.

Existe controversia acerca del tratamiento en estos pacientes. Aunque no se ha demostrado que los anticoagulantes o antiplaquetarios sean eficaces en la prevención primaria de la trombosis, muchos autores utilizan antiagregantes de forma indefinida en los pacientes con Síndrome Antifosfolípido⁵⁸. En aquellos pacientes que ya han desarrollado un Tromboembolismo Venoso la recidiva es la regla, pues casi un 70% de pacientes presentará nuevos episodios⁵⁹, por ello está indicado el tratamiento indefinido con anticoagulantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jeffrey J. Swigris, Aryeh Fischer, Joann Gilles, Richard T. Meehan and Kevin K. Brown. Pulmonary and Thrombotic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *CHEST* 2008; 133; 271-280
2. Beatrice Memet, Ellen M. Ginzler. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Seminars in Respiratory and Critical care Medicine* 2007;28:441-450
3. Susan Murin, Herbert P. Wiedemman and Richard A. Matthay. Pulmonary manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinics Chest Medicine* 1998;18:641-665
4. Good JR Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983;84:714-18
5. Matthay RA, Swarcz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:397-410
6. Boulware DW, Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and antiSSA(Ro) antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:479-481
7. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med* 1989;10:677-722
8. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic change in 120 patients. *Am J Med* 1981;71:791-798
9. Keane MP, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55:159-166
10. King TE: Connective tissue disease. In Schwarz MI, King TE (eds): *Interstitial Lung Disease*, ed 3. Hamilton, Ontario, B.C. Decker, Inc, 1998, p 451
11. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar haemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000; 118:1083-1090
12. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:343-361
13. Schwab EP, Schumacher HR Jr., Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:8-15

14. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:192-202
15. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, Matthew GR, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:545-560
16. Myers JL, Katzenstein AA. Microangiitis in lupus induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986;85:552-556
17. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:114-123
18. Crausman Rs, Achenbach GA, Pluss WT, O'Brien RF, Jennings CA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:554-556
19. Matthay RA, Petty TL. Treatment of acute lupus pneumonitis with azathioprine. *Chest* 1974;66:219
20. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr. A long term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:48-56
21. Eisenberg H, Dubois EL, Sherwin RP, Balchum OJ. Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1973;79:37-45
22. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44:585-596
23. Schattner A, Aviel-Ronen S, Mark EJ. Accelerated usual interstitial pneumonitis, anti-DNA antibodies and hypocomplementemia. *J Intern Med* 2003; 254:193-196
24. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130:30-36
25. Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, Fleischmann D, Kontrus M, Herold CJ, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology* 1995; 196:835-840
26. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, et al. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166:301-307
27. Kallenbach J, Zwi S, Goldman HI. Airways obstruction in a case of disseminated lupus erythematosus. *Thorax* 1978; 33:814-815
28. Weber F, Prior C, Kowald E, Schmutz M, Sepp N. Cyclophosphamide therapy is effective for bronchiolitis obliterans occurring as a late manifestation of lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2000; 143:453-455
29. Guerry-Force ML, Müller NL, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Pare PD, et al. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia and small airways disease. *Am Rev Resp Dis* 1987;135:705-712
30. Mana F, Mets T, Vincken W, Sennesael J, Vanwaeyenbergh J, Goossens A. The association of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, systemic lupus erythematosus and Hunner's cystitis *Chest* 1993;104:642-644
31. Katzenstein AL, Myers JL, Prophet WD, Corley LS 3rd, Shin MS. Bronchiolitis obliterans and usual interstitial pneumonia. A comparative clinicopathologic study *Am J Surg Pathol* 1986;10:373-381
32. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1995;129:510-515
33. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GR. Pulmonary Hypertension in a lupus clinic: Experience with a twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990;17:1292-1298
34. Perez HD, Kramer N. Pulmonary Hypertension in systemic lupus erythematosus: report of four cases and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:177-181
35. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders: Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;112:682-698
36. Quismorio FP Jr, Sharma O, Koss M, Boylen T, Edmiston AW, Thornton PJ, et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1984;13:349-359

37. Fayemi AO. Pulmonary vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol* 1976; 65:284-290
38. Li EK, Tam LS. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 1999;26:1923-1929
39. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 2002;29:282-287
40. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:182-189
41. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd JE. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000;117:14-18
42. Cozzi F, Montisci R, Marotta H, Bobbo F, Durigon N, Ruscazio M, et al. Bosentan therapy of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Clin Invest* 2006;36(suppl 3):49-53
43. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441-447
44. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil Versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1292-1297
45. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effects of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 1992;327:76-81
46. Hoffbrand BJ, Beck ER. Unexplained dyspnea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1965;1:1273-1277
47. Gibson CJ, Edmonds JP, Hughes GR. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1977;63:926-932
48. Rubin LA, Urowitz MB. Shrinking lung syndrome in SLE—a clinical pathologic study. *J Rheumatol* 1983;10:973-976
49. Evans SA, Hopkinson ND, Kinnear WJ, Watson L, Powell RJ, Johnston ID. Respiratory Disease in systemic lupus erythematosus: correlation with results of laboratory tests and histological appearance of muscle biopsy specimens. *Thorax* 1992;47:957-960
50. Martens J, Demedts M, Vanmeenen MT, Dequeker J. Respiratory muscle dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1983;84:170-175
51. Thompson PJ, Dhillon DP, Ledingham J, Turner-Warwick M. Shrinking lungs, diaphragmatic dysfunction and systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:926-928
52. Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, Benton M, Reibman J, Epstein H, et al. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991;114:941-947
53. Belmont H, Buyon J, Giorno R, Abramson S. Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus: the Schwartzman phenomenon revisited. *Arthritis Rheum* 1994;37:376-383
54. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:2531-2536
55. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 2004;164:77-82
56. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311
57. Asherson RA, Cervera R, Shepshelovich D, Shoenfeld Y. Non-thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: away from thrombosis? *J Rheumatol* 2006;33:1038-1044
58. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306
59. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332(15):993-7.