[REV. MED. CLIN. CONDES - 2024; 35(3-4) 262-272]

REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES
https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes



ARTÍCULO ESPECIAL

Enfermedades reumatológicas y compromiso pulmonar, lo que hay que saber

Rheumatological diseases and pulmonary manifestations, what you need to know

Silvana Saavedra[a,b], Felipe Reyes-Cartes[c,d,e]✉.

[a] Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile. Santiago, Chile.
[b] Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Indisa. Santiago, Chile.
[c] Centro Respiratorio y Cirugía de Tórax, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.
[d] Unidad de Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.
[e] Unidad de Patología Intersticial, Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:
Recibido: 14 03 2024
Aceptado: 14 05 2024

Key words:
Connective Tissue Diseases; Rheumatoid Arthritis; Idiopathic Inflammatory Myopathy; Systemic Sclerosis; Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis; Pulmonary Manifestations; Interstitial Lung Disease.

Palabras clave:
Enfermedades del Tejido Conectivo; Artritis Reumatoides; Miopatía Inflamatoria; Esclerosis Sistémica; Vasculitis Asociada a Anticuerpos Anticitoplasma Neutrófilo; Manifestaciones Pulmonares; Enfermedad Pulmonar Intersticial.

RESUMEN

Tanto las enfermedades del tejido conectivo como las vasculitis pueden afectar a múltiples órganos. En el tracto respiratorio pueden comprometer la vía aérea, el parénquima pulmonar, la pleura y el mediastino; constituyendo una causa importante de morbimortalidad, por lo que es fundamental mantener una alta sospecha clínica.

Además, es de vital relevancia en el diagnóstico diferencial descartar reacciones adversas a fármacos, infecciones o neoplasias secundarias al estado de inmunosupresión de los pacientes portadores de enfermedades reumatológicas.

Finalmente, su clasificación y su manejo deben ser realizados por un equipo multidisciplinario, basándose en el cuadro clínico, exámenes laboratorio, test de función pulmonar, tomografía computarizada de alta resolución, lavado bronquioalveolar y/o biopsia, según cada caso.

Este artículo de revisión tiene como objetivo resaltar la importancia de un enfoque multidisciplinario en el manejo de las enfermedades del tejido conectivo y las vasculitis; patologías complejas que pueden afectar al sistema respiratorio, constituyendo una causa importante de morbimortalidad. La clasificación y manejo de estas condiciones debe ser realizado por un equipo multidisciplinario, basándose en el cuadro clínico, exámenes de laboratorio, pruebas de función pulmonar, estudios de imagen y biopsias, según cada caso.

ABSTRACT

Connective tissue diseases and vasculitis are a wide group of autoimmune pathologies that can affect multiple organs. One of the most frequently affected systems is the respiratory system, with compromise of the airway, lung parenchyma, pleura and mediastinum. These pathologies constitute an important cause of morbimortality, making it essencial to maintain a high clinical suspicion.

Furthermore, it is of vital relevance to rule out other causes of affectation like adverse drug reactions and

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: freyesc@clinicalascondes.cl

https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2024.05.005
e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2024 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

infections due to the immunosuppressed state of patients with rheumatic diseases.
Both the classification and its management must be done by a multidisciplinary team, based on the clinical history, serology, lung function tests, high-resolution computed tomography, bronchoalveolar lavage and/or biopsy, depending on each case.
This review article aims to highlight the importance of a multidisciplinary approach in the management of connective tissue diseases and vasculitis; complex pathologies that can affect the respiratory system, constituting an important cause of morbidity and mortality. The classification and management of these conditions should be carried out by a multidisciplinary team, based on clinical status, laboratory tests, pulmonary function tests, imaging studies, and biopsies, according to each case.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) son trastornos musculoesqueléticos que tienen una base autoinmune. Las más reconocidas son: artritis reumatoidea (AR), síndrome de Sjögren (SS), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (ES), miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)[1]. Las ETC y las vasculitis se asocian a un variado número de patologías pulmonares, que pueden comprometer la vía aérea, el parénquima pulmonar, la pleura y el mediastino. Dichas enfermedades constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad, por lo que es fundamental mantener una alta sospecha clínica[2].

Tanto la clasificación como el manejo de estos pacientes es complejo y debe ser realizado por un equipo de evaluación multidisciplinario, basándose en el cuadro clínico, exámenes de laboratorio, test de función pulmonar (TFP), tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), lavado bronquioalveolar (LBA) y/o biopsia (transbronquial, percutánea o quirúrgica), según cada caso y con su respectivo diagnóstico diferencial[3,4].

Dentro del diagnóstico diferencial de estas debemos considerar las reacciones adversas a fármacos, neoplasias como el cáncer pulmonar; más frecuente en la AR y esclerodermia, como también las metástasis en el contexto de un síndrome paraneoplásico en las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). Asímismo, se debe estar atento a las infecciones, dado el estado de inmunosupresión de estos pacientes, secundario a su enfermedad de base o por el tratamiento utilizado (corticoides y/u otros inmunosupresores).

La frecuencia de aparición de las diferentes manifestaciones pulmonares en cada una de las ETC se resume en la tabla 1[5] y el estudio inmunológico en las ETC y vasculitis asociadas a compromiso pulmonar se presenta en la tabla 2.

ARTRITIS REUMATOIDE

Es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica y sistémica, de etiología desconocida, que afecta principalmente a las articulaciones, evolucionando frecuentemente hacia la destrucción y deformidad articular. De predominio femenino (3-4:1), su preva-

Tabla 1. Manifestaciones pulmonares más frecuentes de las enfermedades del tejido conectivo (ETC) y vasculitis

Afectación pulmonar	AR	SS	LES	ES	MII	EMTC	VAA
Enfermedad de la vía aérea	+++	+++	+/-	-	-	-	++
Enfermedad pleural	+++	+/-	+++	-	-	+	-
Nódulos pulmonares	++	++	-	-	-	-	++
Compromiso de músculos respiratorios	-	-	++	-	+++	-	-
Hipertensión pulmonar (HAP)	+	+	+++	+++	+	++	+/-
Hemorragia alveolar difusa (HAD)	+/-	-	+	-	-	+	++
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	+++	++	+/-	+++	+++	+++	++
EPI más comunes	NIU	NINE, NIL		NINE	NINE, NO, NINE/NO	NINE	NIU

Adaptado y modificado de Kusmirek & Kanne, 2019[5].
Abreviaturas: AR: artritis reumatoide; SS: síndrome de Sjögren; LES: lupus eritematoso sistémico; ES: esclerosis sistémica; MII: miopatía inflamatoria idiopática; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; VAA: vasculitis asociada a ANCA; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAD: hemorragia alveolar difusa; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual; NO: neumonía en organización; NIL: neumonía intersticial linfocítica.

Tabla 2. Estudio inmunológico en enfermedades del tejido conectivo (ETC) y vasculitis asociadas a compromiso pulmonar

Patología autoinmune			Marcador serológico
Enfermedad del tejido conectivo (ETC)	Artritis reumatoídea (AR)		FR Anti-CCP
	Síndrome de Sjögren primario (SS)		ANA patrón granular fino (AC-4) Anti-Ro (SSA) Anti-La (SSB)
	Lupus eritematoso sistémico (LES)		ANA: patrón homogéneo (AC-1) más común, patrón moteado (AC-2 a AC-5) Anti-DNA doble hebra Anti-Sm (Smith)
	Esclerosis sistémica (ES)	Forma limitada Forma difusa Forma sine (sin esclerodermia)	ANA: patrón anticentrómero (AC-3) ANA: patrón nucleolar (AC-8 y AC-9) Anti-Scl70 Anti-RNA polimerasa III (RP155, RRP11) Anti U3RNP o fibrilarina Anti-Th/To Anti NOR90 (todos presentes en panel específico de esclerodermia)
	Miopatías inflamatorias idiopáticas (MII)	Polimiositis, dermatomiositis y síndrome antisintetasa Síndromes de sobreposición (escleromiositis)	ANA: patrón citoplasmático (AC-18,AC-19, AC-21 a AC-24) o negativo en un 30-50% Anti-Ro52 (+) Anticuerpos anti-sintetasas (Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Zo, Ha) Anti-MDA-5 Anti-PM/Scl75 Anti-Ku (todos presentes en panel de miopatías inflamatorias 16 antígenos excepto: KS, Zo, Ha)
	Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)		Anti-U1RNP
Vasculitis ANCA asociada (VAA)	Granulomatosis con poliangeítis (GPA)		ANCA-c por IFI y ANCA y PR3 por ELISA
	Poliangeítis microscópica (PAM)		ANCA-p por IFI y ANCA MPO por ELISA
	Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)		ANCA-p por IFI ANCA MPO por ELISA

Abreviatura: FR: factor reumatoideo; anti-CCP: anticuerpos antipéptido citrulinado; ANA: anticuerpos antinucleares; anti-ENAs: anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles (Ro, La, Sm, RNP, ScL70, Jo-1); ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; MPO: anticuerpo antimieloperoxidasa; PR3: anticuerpo anti-proteinasa 3; IFI: inmunofluorescencia indirecta; ELISA: del inglés por: enzimoinmuno análisis de adsorción.

lencia en Chile es del 0,6%, con una incidencia máxima entre los 30-50 años[6].

El compromiso extra-articular puede aparecer en cualquier momento de su evolución, describiéndose la enfermedad pulmonar asociada a AR en el 60-80% de los pacientes y pudiendo afectar cualquiera de los compartimentos pulmonares[7] (figura 1).

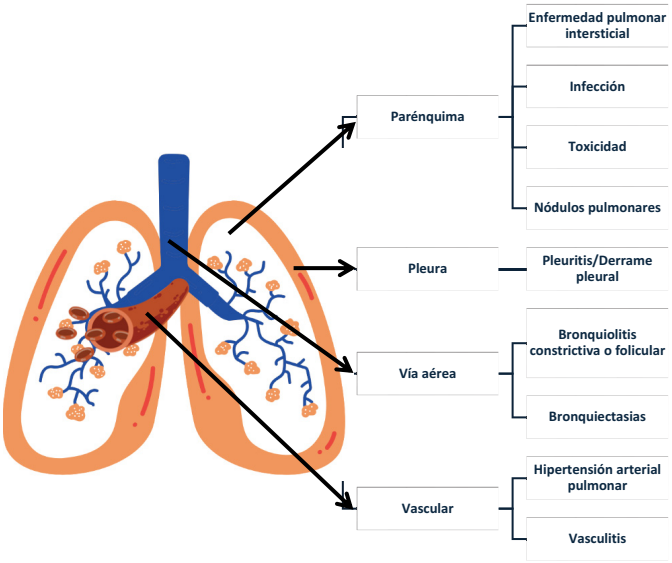
Enfermedad de la vía aérea

Dentro del compromiso de la vía aérea superior se describe principalmente la artritis cricoaritenoídea. En general son subclínicas, pero existen casos más graves en los que la inflamación local pueden conducir a la erosión, subluxación y anquilosis de la articulación, pudiendo producirse una obstrucción laríngea que incluso requiera traqueostomía.

La afectación de las vías respiratorias inferiores incluye la bronquiolitis obliterante (BO), bronquiolitis folicular (BF) y bronquiectasias.

La BO es una complicación poco frecuente pero grave, con elevada mortalidad. Se produce por la propia AR o por reacción a fármacos y se caracteriza por una obliteración de la vía aérea con fibrosis irreversible[9]. Es más frecuente en mujeres con factor reumatoideo (FR) positivo y en asociación con síndrome de Sjögren. El cuadro clínico consiste en tos persistente, disnea y sibilancias,

Figura 1. Afección pulmonar multicompartimental de la artritis reumatoide



La artritis reumatoide puede afectar diversos compartimentos del pulmón, incluyendo vías respiratorias (bronquiectasias, bronquiolitis, cricoaritenoiditis), parénquima pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial con patrones de neumonía intersticial usual (NIU), neumonia intersticial no específica (NINE, neumonía organizada (NO); nódulos reumatoides), pleura (pleuritis, derrame pleural) y vasos sanguíneos (hipertensión pulmonar, vasculitis). Adaptado de Carmona et al.[8].

con mala respuesta a la terapia broncodilatadora. En los TFP se observa un patrón obstructivo y en la TCAR se aprecia atenuación en mosaico, atrapamiento aéreo en los cortes espiratorios, engrosamiento de las paredes bronquiales y nódulos centrolobulillares y bronquiectasias o bronquiolectasias[10].

La BF, definida como hiperplasia del tejido linfoide a lo largo de la vía aérea, se presenta con disnea progresiva con o sin tos. En los TFP se observa un patrón obstructivo o restrictivo, y en la TCAR se aprecian micronódulos centrolobulillares, engrosamiento de la pared bronquial y en algunas oportunidades perfusión en mosaico y atrapamiento aéreo.

Las bronquiectasias por su parte, presentan una prevalencia cercana al 3-30% según las series. Pueden presentarse de forma asintomática o causar infecciones a repetición, broncorrea e incluso hemoptisis. Suelen ser cilíndricas, con engrosamiento de paredes bronquiales y de predominio en lóbulos inferiores[11].

Afectación pleural

La enfermedad pleural es un hallazgo frecuente en los pacientes con AR a lo largo de su evolución (20%), sin embargo, la mayoría de los casos son asintomáticos o clínicamente no significativos. Si bien puede desarrollarse en el contexto de una enfermedad articular establecida, también pueden ocurrir antes o en ausencia de artritis. Es más común en hombres, coexistiendo con nódulos reumatoídeos y enfermedad pulmonar intersticial difusa hasta en un 30% de los casos[12].

El derrame pleural es de tipo exudado, con cifras muy bajas de glucosa; con niveles de proteínas, LDH y adenosina desaminasa (ADA) elevadas; y pH bajo. Por ello es fundamental realizar el diagnóstico diferencial con empiema, infecciones, como la tuberculosis, y neoplasias.

Afectación parenquimatosa

– Nódulos reumatoídeos

Están presentes hasta en un 7-40% de los pacientes. Son más frecuentes en hombres con hábito tabáquico, se asocian a la presencia de nódulos subcutáneos y a "serología reumatoídea" positiva (FR y anticuerpos antipéptido citrulinado o anti-CCP). También pueden verse en relación al uso de metotrexato, leflunomida y agentes anti-TNF[13]. Generalmente son asintomáticos, de ubicación subpleural, múltiples y bien definidos, pero pueden cavitarse y dar lugar a hemoptisis, neumotórax o infecciones. La histología es la forma definitiva de diferenciarlos de neoplasia o infección.

El síndrome de Caplan se da en pacientes con AR y neumoconiosis, con exposición a polvo de carbón, asbesto o sílice. Se caracteriza por múltiples nódulos pulmonares que pueden coalescer[14].

– Enfermedad pulmonar intersticial

La prevalencia de EPI en AR oscila entre 10-61%, según la definición utilizada[15,16]. En general se presentan en pacientes con una AR bien establecida, pero en algunas ocasiones podría preceder al cuadro articular (5-10%). Los factores de riesgo asociados son el género masculino, la presencia de anticuerpos FR y anti-CCP, la mayor actividad de la AR, la presencia de erosiones articulares y el

tabaquismo. El cuadro clínico característico incluye la disnea progresiva y tos, asociado a un patrón restrictivo en la espirometría y una disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés).

El patrón radiológico más frecuente dentro de las EPI asociadas a AR es el de neumonía intersticial usual (NIU), que es el mismo patrón asociado a la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Se ha descrito que la AR asociada a EPI con patrón NIU y la FPI podrían compartir ciertas características genéticas, como el polimorfismo del MUC5B[18] o alguna mutación de los genes de la telomerasa[17], que podrían explicar un comportamiento similar.

Otros patrones descritos como menos frecuentes como neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía organizada (NO) y neumonía intersticial linfocítica (NIL)

Hasta la fecha no existen estudios clínicos aleatorizados (ECA) sobre su manejo, por lo que es fundamental la evaluación multidisciplinaria conjunta por reumatólogos, neumólogos, radiólogos y patólogos, para excluir otras causas de daño pulmonar y evaluar la necesidad de corticoides, inmunosupresores y/o antifibróticos[19,20].

SÍNDROME DE SJÖGREN

Trastorno autoinmune sistémico crónico, caracterizado por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, particularmente las glándulas lacrimales y salivales, con la consiguiente sequedad de mucosas. Puede ser primario o secundario a otras ETC. Dentro de las manifestaciones extraglandulares, la afectación pulmonar se puede presentar durante la evolución de la enfermedad entre el 9 hasta el 24% de los casos[21].

Enfermedad de la vía aérea

Es la manifestación pulmonar más frecuente y se caracteriza predominantemente por tos seca persistente. El compromiso glandular exocrino de las vías superiores provoca rinitis y sinusitis recurrentes (no alérgicas), hasta en el 50-70% de los pacientes. Dentro del compromiso de la vía respiratoria inferior, destacan la xerotráquea, las bronquiectasias y la BF.

Afectación parenquimatosa

– Enfermedad pulmonar intersticial

La EPI puede afectar entre 6-70% de los pacientes con SS primario. El patrón NINE es el más común, seguido por NO y NIU[22].

La neumonitis intersticial linfocítica (NIL) es una EPI poco frecuente pero característica de esta enfermedad, que se caracteriza por la presencia de linfocitos dentro de los espacios alveolares e infiltrados linfoplasmocitarios intersticiales que forman agregados linfoides nodulares con o sin centros germinales. Puede asociarse a gammapatía policlonal o monoclonal y puede ser el precursor de un linfoma de tejido linfoide asociado a bronquios (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT). La TCAR, se caracteriza específicamente por la presencia de quistes de paredes finas, uniformes difusos alrededor de la via aérea y opacidades en vidrio esmerilado difusas, puede coexistir con elementos de bronquiolitis o con otros patrones como NINE.

Los factores de riesgo asociados a EPI incluyen el género masculino, edad avanzada, tabaquismo, la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y la crioglobulinemia.

En general en pacientes asintomáticos y con TFP normales o con mínima alteración, se sugiere seguimiento de síntomas, TCAR y TFP cada 4-6 meses. Para pacientes sintomáticos con deterioro clínico, de TFP y/o TCAR, se recomienda iniciar corticoides. Series de casos sugieren una buena respuesta con azatioprina, micofenolato y rituximab[22-24].

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Patología autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos y complejos inmunes que pueden afectar prácticamente a cualquier órgano. La afectación pulmonar es frecuente, observándose en el 50-70 % de los pacientes durante su evolución[25].

Afectación pleural

La pleuritis, asociada o no a derrame pleural, es la alteración más frecuente. Este último es típicamente un exudado de escasa cuantía y bilateral en el 50% de los casos. Su manejo implica la exclusión de otras causas posibles, por lo que es fundamental la toracentesis diagnóstica.

Afectación parenquimatosa

– Enfermedad pulmonar intersticial

La EPI en pacientes con LES es inusual, afectando a <9% de los pacientes[26]. En general se presenta en síndromes de sobreposición con SS o esclerosis sistémica.

– Neumonitis

Respecto al cuadro de "neumonitis lúpica aguda" existe controversia, ya que el diagnóstico diferencial incluye desde infecciones hasta hemorragia alveolar difusa (HAD). Esta se caracteriza por fiebre, tos, disnea, dolor pleurítico e hipoxemia. Ocurre en 1-4% de los pacientes, pudiendo ser el cuadro de debut de LES, con una mortalidad de hasta 50%.

Afectación vascular

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥20 mmHg en reposo, evaluada mediante cateterismo cardíaco derecho[27]. En la ecocardiografía, se sospecha HAP cuando la velocidad pico de regurgitación tricuspídea es >2,8 m/s, siempre que se acompañe de otros signos

ecocardiográficos sugestivos de HAP, como dilatación del ventrículo derecho, aplanamiento del septo interventricular, tiempo de aceleración del flujo de la arteria pulmonar <105 m/s y dilatación de la arteria pulmonar. La prevalencia de HAP en pacientes con LES varía entre 0,5-17,5%. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres <40 años, con una duración de la enfermedad >5 años, con poliserositis, con fenómeno de Raynaud asociado y con anticuerpos anti-cardiolipina y anti-ribonucleoproteína U1 positivos[28,29].

La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) se observan en 9% de los pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad activa y con síndrome antifosfolípidos. El TEP crónico puede provocar además HAP.

La HAD es una manifestación rara, pero potencialmente fatal. El cuadro clínico clásico consiste en disnea, caída del hematocrito e infiltrados alveolares difusos, con o sin hemoptisis. Estos pacientes presentan a menudo en forma concomitantemente compromiso extrapulmonar, siendo la nefritis lúpica lo más común[29,30].

Síndrome de pulmón encogido

El síndrome de pulmón encogido (*shrinking lung* en inglés) tiene una prevalencia entre 1-10%. Se caracteriza por la presencia de disnea progresiva y ortopnea por disfunción diafragmática. Los TFP suelen demostrar una capacidad vital forzada (CVF) reducida con una caída >20% cuando se realiza sentado y acostado, reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, que al corregir por volumen alveolar puede normalizarse, y presiones inspiratorias y espiratorias máximas disminuidas. Las imágenes evidencian campos pulmonares pequeños con atelectasias basales. La ecografía diafragmática puede mostrar una disminución de la excursión o movilidad diafragmática.

El manejo de las manifestaciones pulmonares LES dependerá de su gravedad y de su asociación con el compromiso de otros órganos mayores, como el sistema nervioso central y riñón; incluyendo glucocorticosteroides en monoterapia o en asociación a otros inmunosupresores, como ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato y micofenolato.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Enfermedad autoinmune cuya principal característica es el engrosamiento de la piel (esclerodermia), que además se asocia a microangiopatía y a la formación de auto-anticuerpos contra diferentes antígenos[30].

Dentro de esta se distinguen tres grupos:

1. ES limitada: Engrosamiento de la piel restringida a cara, cuello y zona distal a codos y rodillas (distribución acral), que se desarrolla lentamente a lo largo de años. Su marcador serológico son los anticuerpos anticentrómero (ACA, por sus siglas en inglés).

2. ES difusa: Engrosamiento de la piel del tronco y regiones proximales a codos y rodillas, de evolución rápida. Sus marcadores serológicos son los anticuerpos antitopoisomerasa o anti-Scl-70 (30%) o anti-RNA polimerasa III (12-15%)[31].

3. ES sine escleroderma: Porcentaje pequeño de pacientes que no presenta afección cutánea (<5%), pero sí las manifestaciones viscerales de la enfermedad[32].

En forma global, el compromiso pulmonar, ya sea EPI o HAP, ocurre entre el 40-80% de los pacientes y representa su principal causa de muerte según la cohorte EUSTAR[32].

Afectación parenquimatosa

El patrón radiológico más frecuente es NINE, seguido de NIU. Esta se manifiesta dentro de los 5 primeros años del diagnóstico. Se presenta típicamente de forma subaguda, con disnea de esfuerzos y tos seca[33,34].

Los pacientes con ES difusa tienen una mayor probabilidad de desarrollar EPI, en comparación con aquellos que tienen una ES limitada (50 vs 25%). Se han descrito como factores de riesgo el género masculino, la etnia afro-americana, la presencia de anticuerpos anti-Scl-70, el grado de afección cutánea, los niveles elevados de creatina quinasa y el compromiso cardíaco; siendo factores protectores los ACA.

El tratamiento dependerá de la los factores de riesgo, gravedad (extensión radiológica y función pulmonar) y la progresión. Para los pacientes sintomáticos o aquellos independiente de los síntomas que presenten CVF <70% y/o extensión radiológica >20%, se sugiere iniciar el tratamiento con micofenolato o ciclofosfamida[34,35]. El uso de antifibróticos como nintedanib ha demostrado retardar el deterioro de la función pulmonar en pacientes con EPI fibrótica especialmente con patrón NIU[36].

El uso de terapia biológica con fármacos como tocilizumab[37] o rituximab[38] dependerá de la evolución y otras manifestaciones en casos particulares (tabla 3).

Afectación vascular

El principal síntoma de la HAP es la disnea de esfuerzo, síntoma tardío e inespecífico. Debido a esto, se recomienda realizar un cribado sistemático anual en todos los pacientes con esclerosis sistémica mediante ecocardiograma transtorácico. Además, se puede utilizar el protocolo DETECT (*evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*) para identificar a los pacientes con mayor riesgo de HAP que requieren un cateterismo cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico[48]. Este algoritmo combina datos clínicos, ecocardiográficos, biológicos y funcionales para optimizar la detección precoz de HAP en pacientes con esclerosis sistémica. El diagnóstico definitivo requiere la

Tabla 3. Terapias aprobadas para tratar la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) secundaria a esclerosis sistémica

Terapia	Fármacos	Estudio Citado	Resultados
Inmunosupresores	Ciclofosfamida (CYC)	*Scleroderma Lung Study* I (SLS I)[39]	Estabiliza función pulmonar, pierde efecto al año de suspender terapia.
	Micofenolato de mofetilo (MMF)	*Scleroderma Lung Study* II (SLS II)[40]	Estabiliza función pulmonar mejor perfil de seguridad que CYC.
Biológicos	Rituximab	RECITAL[41], EVER-ILD[42], EUSTAR *cohort*[43]	Estabiliza función pulmonar, puede tener un efecto sinérgico con MMF.
	Tocilizumab	FocuSSced[44]	Mejoría en la CVF en pacientes con fenotipo específico.
Antifibróticos	Nintedanib	INBUILD *trial*[45], SENSCIS[46]	Enfermedad progresiva o refractaria a terapia IS
	Pirfenidona	*Scleroderma Lung Study* I (SLS III)[47]	Tendencia a estabilizar la enfermedad

Abreviaturas: EPI: enfermedad pulmonar intersticial; IS: inmunosupresión; CYC: ciclofosfamida; MMF: micofenolato de mofetilo; CVF: capacidad vital forzada. Adaptado de Rahaghi FF et al[32].

confirmación mediante cateterismo cardíaco derecho y la exclusión de otras causas.

Su tratamiento debe realizarse en centros especializados e incluye medidas de soporte como la oxigenoterapia, ejercicio y tratamiento farmacológico. En general se utilizan bloqueadores de los receptores de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 e infusión de prostanoides intravenosos[32].

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Las MII incluyen la dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis necrotizante, síndrome antisintetasa (SAS) y la miopatía por cuerpos de inclusión.

Más del 50% de los pacientes con MII presenta manifestaciones pulmonares, siendo las más frecuentes la neumonía aspirativa (por compromiso orofaríngeo) y la EPI[49,50].

A grandes rasgos, este grupo de enfermedades tienen signos y síntomas similares, caracterizándose principalmente por la presencia de debilidad muscular proximal. Además, en la DM aparecen manifestaciones cutáneas típicas, como el rash heliotropo y las pápulas de Gottron; mientras que en el SAS además de la miositis y la presencia de EPI, son frecuentes el fenómeno de Raynaud, la artritis y la fiebre, lo que se asocia a anticuerpos antisintetasa. Estos auto-anticuerpos reconocen como antígenos diana a esta familia de enzimas citoplasmáticas fundamentales para la síntesis de proteínas. El anticuerpo anti-Jo-1 (anti-histidil-tARN sintetasa, disponible en el Perfil ENA) es el más prevalente (70-90%). Con menor frecuencia se describen los anticuerpos anti-treonil (anti-PL7), anti-alanil (anti-PL12), anti-isoleucyl (anti-OJ) y anti-gylcyl (anti-EJ)[51].

Los anticuerpos antisintetasa y otros anticuerpos asociados con miositis son importantes en la clasificación y diagnóstico de enfermedades autoinmunes, especialmente las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). Aquí se presenta una clasificación basada en la revisión de Danoff y Casciola-Rosen[51].

1. Anticuerpos específicos de miositis (MSA por sus siglas en inglés)

- Anti-Mi-2: Asociado con dermatomiositis clásica con rash cutáneo característico, pero con menor frecuencia de EPI.
- Anti-SRP: Asociado con miositis necrotizante inmunomediada severa.
- Anti-MDA-5: Asociado con dermatomiositis con características cutáneas ulcerativas y alta prevalencia de EPI rápidamente progresiva.
- Anti-TIF1-γ: Asociado con dermatomiositis y un mayor riesgo de malignidad en adultos.
- Anti-NXP-2: Asociado con dermatomiositis juvenil, calcinosis y malignidad en adultos.
- Anti-SAE: Asociado con dermatomiositis con afectación cutánea y debilidad muscular.
- Anticuerpos antisintetasa
  - Anti-Jo-1: El más común y mejor estudiado. Se asocia con la miopatía inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), artritis, fiebre, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico.
  - Anti-PL-7 y Anti-PL-12: Asociados con EPI predominante, miopatía leve o ausente.
  - Anti-EJ y Anti-OJ: Menos comunes, se asocian con características clínicas similares a las de Anti-Jo-1.

2. Anticuerpos asociados con miositis (MAA por sus siglas en inglés)

- Anti-PM-Scl: Asociado con el síndrome de superposición escleromiositis.
- Anti-Ku: Asociado con el síndrome de superposición de escleromiositis, aunque menos específico.

- Anti-U1-RNP: Asociado con la enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD) y síndrome de superposición con lupus eritematoso sistémico.
- Anti-Ro52: Junto con anti-Ro60 conforman el anti-Ro, del perfil ENA. Es un marcador inespecífico de autoinmunidad, presentando alta prevalencia de EPI, puede acompañar a otros como los anticuerpos anti-sintetasa, aunque no hay claridad sobre su valor pronóstico.

Esta clasificación es esencial para el diagnóstico diferencial y manejo de pacientes con miositis y otras enfermedades autoinmunes relacionadas. La identificación precisa de estos anticuerpos permite un tratamiento más dirigido y un pronóstico más preciso[51]. En la figura 2 se esquematiza la clasificación de los anticuerpos antisintetasa y de los relacionados con miositis.

Dentro de los patrones más frecuentes en las EPI asociadas a MII se describen la NINE, seguida de la NO; siendo la sobreposición de NINE/NO muy característica de MII. Menos frecuente es la NIU.

Respecto al tratamiento de la EPI asociada a MII se han utilizado glucocorticoides con otros inmunosupresores como azatioprina, micofenolato y ciclofosfamida. En los últimos años han aparecido publicaciones que apoyan el uso de agentes biológicos como rituximab e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina). En casos severos y rápidamente progresivos como sucede en la EPI asociada a MDA5 o a algunos anticuerpos antisintetasa PL-7, PL-12 se sugiere inmunosupresión mas agresiva, combinando terapias (rituximab + calcineurínicos por ejemplo) además del uso de inmunoglobulinas intravenosas[49,50].

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Es una ETC poco frecuente que combina signos clínicos de LES, ES, MII y/o AR. Sus manifestaciones más frecuentes incluyen el fenómeno de Raynaud, la esclerodactilia y edema de manos (*puffy hands*), la artritis y la miositis. Su marcador serológico son los anticuerpos anti-U1RNP[52,53].

La EPI es la manifestación pulmonar más común, describiéndose el patrón de NINE en hasta en 48% de los casos. Por otra parte, la HAP se considera la complicación más grave y letal. Sin embargo, un subgrupo de estos pacientes con características prominentes de LES puede responder a terapia inmunosupresora, por lo que su pronóstico podría ser mejor que la HAP asociada a esclerosis sistémica[54]. Su manejo es similar al de otras ETC.

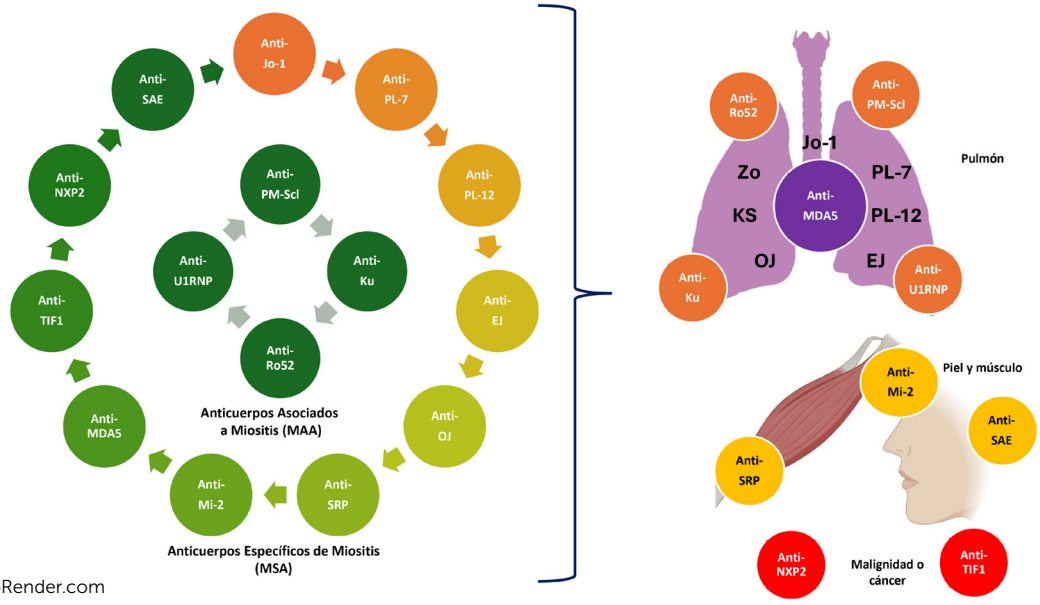
VASCULITIS ANCA ASOCIADA (VAA)

Son enfermedades autoinmunes caracterizadas por vasculitis necrotizante de pequeños vasos con afectación multiorgánica incluyendo el sistema respiratorio. Se han descrito tres síndromes principales: la granulomatosis con poliangeítis (GPA), la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA).

La proporción de compromiso pulmonar varía según cada entidad[55], desde 67-85% en GPA, 30-50% en PAM y hasta 60% en GEPA (95% incluyendo asma).

Clásicamente se describen cinco tipos de presentaciones a nivel pulmonar: la inflamación traqueobronquial, la inflamación

Figura 2. Clasificación de los anticuerpos específicos de miositis (MSAs) y los anticuerpos asociados a miositis (MAAs), y las principales afecciones asociadas.



Created with BioRender.com

granulomatosa necrotizante (nódulos pulmonares), la capilaritis pulmonar que se manifesta como HAD, el compromiso intersticial (EPI)[55,56].

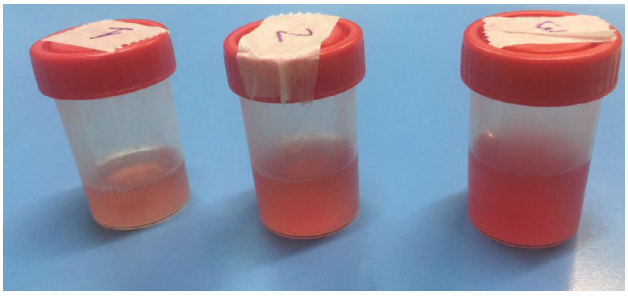
Granulomatosis con poliangeítis o granulomatosis de Wegener (GPA)
Vasculitis sistémica con inflamación granulomatosa necrotizante. Dentro de los exámenes de laboratorio se asocia a ANCA (+) con patrón citoplasmático (ANCA-c) cuyo blanco antigénico es la proteinasa-3 (PR3).

Las manifestaciones respiratorias más comunes son las que afectan a las vías respiratorias superiores: rinusinusitis crónica, otitis media serosa, deformidad y destrucción del tabique nasal ("deformación en silla de montar"). Las manifestaciones de las vías respiratorias inferiores incluyen tos, estridor, disnea y hemoptisis. Dentro de estas se describen la enfermedad traqueobronquial; los nódulos pulmonares que presentan tendencia a la cavitación, por lo que son parte del diagnóstico diferencial de infecciones y neoplasias; las EPI, siendo más frecuente NINE que NIU; y las HAD[56] (figura 3).

Poliangeítis microscópica (PAM)
Vasculitis necrotizante asociada a ANCA de patrón perinuclear (ANCA-p) y cuyo blanco antigénico es la mieloperoxidasa (MPO). Afecta principalmente a los vasos de pequeño tamaño de pulmones y riñones, pero sin granulomas.

A diferencia de la GPA, clínicamente afecta con menos frecuencia la vía aérea superior y puede afectar al riñón de forma exclusiva. Si bien la HAD se ha descrito como el compromiso pulmonar más frecuente en PAM, afectando entre 25-60% de los pacientes (vs 22-30% en GPA) con una mortalidad cercana 10-25%[54-56] durante las últimas décadas se ha informado que la EPI puede afectar hasta un 45% de los pacientes con PAM, pudiendo preceder a las manifestaciones sistémicas hasta en 10 años. En la mayoría de los pacientes el compromiso es bilateral y simétrico (>50%), siendo el patrón más frecuente el de NIU hasta en 60% de los pacientes con PAM[54]. El patrón de NINE se presenta en 1/3 de los casos[57].

Figura 3. Lavado broncoalveolar (LBA) en hemorragia alveolar difusa (HAD)



Se observa un incremento progresivo en el contenido hemático de las muestras obtenidas en alícuotas consecutivas, hallazgo característico de la HAD. El análisis del LBA revelará la presencia de eritrocitos y > 20% de hemosiderófagos, confirmando el diagnóstico de HAD.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis o síndrome de Churg-Strauss (GEPA)
Se caracteriza por la presencia de asma, rinitis alérgica y eosinofilia en sangre periférica.

La edad media al diagnóstico es de 40 años, con leve predominio en hombres, y la afectación pulmonar es la más frecuente, seguida de la afectación cutánea.

Clínicamente se desarrolla en tres fases:
1. Fase prodrómica: con enfermedad atópica, rinitis alérgica, sinusitis crónica y asma.

2. Fase eosinofílica: con eosinofilia en sangre periférica e infiltración eosinofílica de múltiples órganos; especialmente pulmones, tracto gastrointestinal y corazón. Dentro de las imágenes pueden observarse infiltrados intersticiales inespecíficos y migratorios; nódulos pulmonares, generalmente periféricos que pueden o no estar cavitados; con o sin derrame pleural y/o pericárdico.

3. Fase vasculítica: con síntomas constitucionales como baja de peso, compromiso del estado general y fiebre.

En los test de laboratorio destacan la eosinofilia periférica y la presencia de ANCA (+) patrón perinuclear (ANCA-p).

En general el tratamiento primario de las VAA son los glucocorticoides que se asociarán a diferentes inmunosupresores (metotrexato, ciclofosfamida o rituximab), según la gravedad y manifestaciones de cada paciente[58,59] y/o antifibróticos en pacientes con VAA y patrón NIU, dado las similitudes a FPI.

CONCLUSIONES

Tanto las ETC como las VAA se asocian a un amplio espectro de afecciones pulmonares, que conllevan una alta morbilidad y mortalidad. Para lograr una mayor efectividad en el diagnóstico y tratamiento de estas entidades se requiere de una evaluación multidisciplinaria que evalúe conjuntamente el cuadro clínico, radiológico e histológico.

Finalmente, en conjunto con la terapia inmunosupresora, es fundamental la suspensión del tabaquismo, el tratamiento de la enfermedad por RGE, la derivación oportuna a rehabilitación pulmonar, el oxígeno suplementario y la vacunación contra influenza, SARS-CoV2 y neumococo.

Conflictos de interés:
Los autores declaran no tener conflictos de interés con relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Abumohor P. Enfermedades del tejido conectivo: Importancia del diagnóstico precoz. [Connective tissue diseases: Importance of early diagnosis]. Rev Med Clin Condes. 2012;23(4):391-400. doi: 10.1016/S0716-8640(12)70330-9*
2. *Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. Lancet. 2012;380(9842):689-698. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4. Erratum in: Lancet. 2012 Sep 29;380(9848):1148.*
3. *Suzuki A, Kondoh Y, Fischer A. Recent advances in connective tissue disease related interstitial lung disease. Expert Rev Respir Med. 2017;11(7):591-603. doi: 10.1080/17476348.2017.1335600.*
4. *Walsh SLF. Multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: current insights: Number 1 in the Series "Radiology" Edited by Nicola Sverzellati and Sujal Desai. Eur Respir Rev. 2017 May 17;26(144):170002. doi: 10.1183/16000617.0002-2017*
5. *Kusmirek JE, Kanne JP. Thoracic Manifestations of Connective Tissue Diseases. Semin Ultrasound CT MR. 2019;40(3):239-254. doi: 10.1053/j.sult.2018.12.003*
6. *Durán J, Massardo L, Llanos C, Iacobelli S, Burgos PI, Cisternas M, et al.; the ENS2017 Study Group. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Chile: A Nationwide Study Performed as Part of the National Health Survey. J Rheumatol. 2020;47(7):951-958. doi: 10.3899/jrheum.190396*
7. *Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol. 2018;70(10):1544-1554. doi: 10.1002/art.40574*
8. *Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extraarticular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis. 2003;62(9):897-900. doi: 10.1136/ard.62.9.897*
9. *Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary Complications of Rheumatoid Arthritis. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(2):194-207. doi: 10.1055/s-0039-1683995*
10. *Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. Radiology. 2004;232(1):81-91. doi: 10.1148/radiol.2321030174*
11. *Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(5 Pt 1):1658-1665. doi: 10.1164/ajrccm.157.5.9710018*
12. *Walker WC, Wright V. Rheumatoid pleuritis. Ann Rheum Dis. 1967;26(6):467-474. doi: 10.1136/ard.26.6.467*
13. *Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2011;70(4):583-589. doi: 10.1136/ard.2010.139774*
14. *Nemakayala DR, Surmachevska N, Ramphul K. Caplan Syndrome. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499886/*
15. *Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. Eur Respir Rev. 2015;24(135):1-16. doi: 10.1183/09059180.00008014*
16. *Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. Eur Respir Rev. 2021;30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021*
17. *Juge PA, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2018;379(23):2209-2219. doi: 10.1056/NEJMoa1801562*
18. *Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2017;49(5):1602314. doi: 10.1183/13993003.02314-2016*
19. *Koduri G, Solomon JJ. Identification, Monitoring, and Management of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol. 2023;75(12):2067-2077. doi: 10.1002/art.42640*
20. *Reyes-Cartes F. Actualizaciones clínicas en enfermedades pulmonares intersticiales: estrategias diagnósticas y terapéuticas avanzadas. [Clinical updates in interstitial lung diseases: Advanced diagnostic and therapeutic strategies]. Rev Med Clin Condes. 2024;35(3-4):241-254. Doi: 10.1016/j.rmclc.2024.05.004*
21. *Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Eur Respir Rev. 2016;25(140):110-123. doi: 10.1183/16000617.0011-2016*
22. *Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjogren syndrome. Eur Respir Rev. 2020;29(157):200021. doi: 10.1183/16000617.0021-2020*
23. *Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. Clin Chest Med. 2019;40(3):531-544. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.002*
24. *Gupta N, Wikenheiser-Brokamp KA, Fischer A, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease as the Presenting Manifestation of Sjögren Syndrome. Ann Am Thorac Soc. 2016;13(3):371-375. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-759BC*
25. *Shin JI, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. J Clin Med. 2022;11(22):6714. doi: 10.3390/jcm11226714*
26. *Alamoudi OS, Attar SM. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: association with disease activity. Respirology. 2015;20(3):474-480. doi: 10.1111/resp.12473*
27. *Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317*
28. *Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction. Clin Dev Immunol. 2012;2012:854941. doi: 10.1155/2012/854941*
29. *Chen X, Que W, Zheng X, Zou S, Li P, Yang X. Clinical Features and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Chinese Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Arch Rheumatol. 2018;34(1):88-95. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.6780*

30. *Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(9):511-527. doi: 10.1038/s41584-018-0062-0. Erratum in: Nat Rev Rheumatol. 2018;14(11):682.*
31. *Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. Lancet Rheumatol. 2020;2(2):e71-e83. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30144-4*
32. *Rahaghi FF, Hsu VM, Kaner RJ, Mayes MD, Rosas IO, Saggar R, et al. Expert consensus on the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Respiratory Research. 2023;24(1):6. doi: 10.1186/s12931-022-02292-3*
33. *Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Lancet Respir Med. 2020;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1*
34. *Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Curr Opin Rheumatol. 2021;33(3):240-248. doi: 10.1097/BOR.0000000000000795*
35. *Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. Arthritis Rheum. 2000;43(2):444-451. doi: 10.1002/1529-0131(200002)43:2‹444::AID-ANR27›3.0.CO;2-G*
36. *Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.; SENSCIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076*
37. *Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. Lancet. 2016;387(10038):2630-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4. Erratum in: Lancet. 2018;391(10128):1356.*
38. *Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al.; RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. Lancet Respir Med. 2023;11(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9*
39. *Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM, et al.; Scleroderma Lung Study Group. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2007;66(12):1641-1647. doi: 10.1136/ard.2007.069518*
40. *Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al.; Sclerodema Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med. 2016;4(9):708-719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7*
41. *Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP, et al.; RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. Lancet Respir Med. 2023;11(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9*
42. *Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P, et al.; EVER-ILD investigators and the OrphaLung network. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir J. 2023;61(6):2202071. doi: 10.1183/13993003.02071-2022*
43. *Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al.; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1188-1194. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522*
44. *Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al.; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2020;8(10):963-974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0 Erratum in: Lancet Respir Med. 2020;8(10):e75. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30423-9 Erratum in: Lancet Respir Med. 2021;9(3):e29. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00107-7*
45. *Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681*
46. *Distler O, Brown KK, Distler JHW, Assassi S, Maher TM, Cottin V, et al.; SENSCIS™ trial investigators. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 106(4):75-81.*
47. *Roth M. Scleroderma lung study III-combining Pirfenidone with mycophenolate (SLSIII). (2023) ClinicalTrials.gov Identifier NCT03221257 Los Angeles, University of California.*
48. *Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al.; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1340-1349. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203301*
49. *Ceribelli A, Tonutti A, Isailovic N, De Santis M, Selmi C. Interstitial lung disease associated with inflammatory myositis: Autoantibodies, clinical phenotypes, and progressive fibrosis. Front Med (Lausanne). 2023;10:1068402. doi: 10.3389/fmed.2023.1068402*
50. *Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. Clin Pulm Med. 2016;23(5):218-226. doi: 10.1097/CPM.0000000000000171*
51. *Danoff SK, Casciola-Rosen L. The lung as a possible target for the immune reaction in myositis. Arthritis Res Ther. 2011;13(4):230. doi: 10.1186/ar3347*
52. *Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(1):95-111. doi: 10.1016/j.berh.2016.03.002*
53. *Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. Circ J. 2018;82(2):546-554. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0351*
54. *Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. Clin Chest Med. 2019;40(3):501-518. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.001*
55. *Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y*
56. *Elgueta F, Wurmann P, Mac-Namara M, Grandjean J, Ardiles L. Compromiso pulmonar en vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos [Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis]. Rev Med Chil. 2022;150(4):505-511. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872022000400505*
57. *Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Cassone G, Faverio P, Cavazza A, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 2020;38 Suppl 124(2):221-231.*
58. *Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al.; PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2020;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537*
59. *Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773*