

## INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Caracterización de pacientes con compromiso pulmonar intersticial asociado a esclerosis sistémica atendidos en el Hospital Militar Central desde enero de 1998 a mayo de 2008

Ana Milena Arbeláez Solera<sup>1</sup>, Alirio R. Bastidas<sup>2</sup>, Gerardo Quintana<sup>3</sup>, Rafael Valle Oñate<sup>4</sup>, Elsa Reyes<sup>5</sup>, Juan Manuel Bello<sup>1</sup>, Diego Jaimes<sup>5</sup>, Mabel Ávila<sup>6</sup>

## Resumen

La esclerosis sistémica es una enfermedad clínicamente heterogénea, caracterizada por sobreproducción y depósito de tejido colágeno en piel, órganos internos y pared de vasos sanguíneos. El pronóstico depende en gran parte del compromiso de órganos internos, particularmente el pulmón, siendo éste el segundo órgano más afectado, sólo superado por el esófago. Las dos principales presentaciones clínicas de compromiso pulmonar son la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar, siendo la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

El objetivo del presente estudio consiste en describir las características clínicas, epidemiológicas, de función pulmonar e imagenológicas del compromiso pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica.

**Materiales y métodos:** revisión de historias clínicas de 112 pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el Hospital Militar Central entre enero de 1998 y mayo de 2008. Signos clínicos de compromiso pulmonar, test de función pulmonar, TACAR y BAL fueron utilizados para detectar enfermedad pulmonar intersticial.

**Resultados:** 41 pacientes con esclerosis sistémica presentaron enfermedad pulmonar intersticial por hallazgos tomográficos y por disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono. El promedio de edad fue de 46 años al inicio de los síntomas de ES. La relación mujer: hombre fue de 9:1. El compromiso pulmonar intersticial fue más frecuente en pacientes con esclerosis sistémica difusa (70%). El síntoma más común fue la disnea (80%). Los ANAS estuvieron presentes en el 100% de los pacientes. La presencia de anti-SLC-70 se asoció con mayor severidad y mayor probabilidad de daño pulmonar. A diferencia de la difusión de monóxido de carbono la espirometría fue normal en un gran porcentaje, teniendo poca utilidad en el diagnóstico inicial.

1 Médico Internista y Residente de Reumatología de la Universidad Militar Nueva Granada, Sede Bogotá.

2 Médico Internista y Neumólogo de la Universidad Militar Nueva Granada, Sede Bogotá.

3 Médico Internista y Reumatólogo de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

4 Médico Internista y Reumatólogo. Profesor titular. Facultad de Medicina. Departamento de Reumatología. Universidad Militar Nueva Granada, Sede Bogotá.

5 Médico Internista y Reumatólogo. Departamento de Reumatología. Universidad Militar Nueva Granada, Sede Bogotá.

6 Bacterióloga con Maestría en Inmunología. Departamento de Reumatología. Universidad Militar Nueva Granada, Sede Bogotá.

Demás colaboradores del grupo de Investigación en esclerosis sistémica del Departamento de Reumatología. Hospital Militar Central - Universidad Militar Nueva Granada, Sede Bogotá.

Recibido: noviembre 10 de 2008  
Aceptado: diciembre 2 de 2008

**Conclusión:** el compromiso pulmonar intersticial asociado a la esclerosis sistémica no es infrecuente en nuestra población, especialmente en pacientes con esclerosis sistémica difusa, sexo femenino y positividad para anti-SCL-70.

El diagnóstico temprano de alveolitis es fundamental para prevenir el deterioro en la función pulmonar y reducir la morbimortalidad asociada al compromiso pulmonar. Las herramientas diagnósticas utilizadas para detectar enfermedad pulmonar intersticial son la DLCO, TACAR y BAL.

La DLCO es el parámetro de función pulmonar que mejor refleja la presencia de alveolitis. La positividad para el anticuerpo anti-SCL-70 podría estar asociada a mayor severidad y mayor probabilidad de daño pulmonar. La radiografía de tórax tiene menor utilidad que el TACAR en la evaluación de la presencia y extensión de compromiso pulmonar intersticial en ES. Además del TACAR, el BAL con recuento celular diferencial debe ser realizado para diagnosticar alveolitis.

**Palabras clave:** esclerosis sistémica, alveolitis fibrosa, fibrosis pulmonar.

## Summary

Systemic sclerosis (SSc) is a clinically heterogeneous, systemic disorder which affects the connective tissue of skin, internal organs and the walls of blood vessels. Prognosis of SSc largely depends on involvement of internal organs, particularly the lungs. The frequency of lung involvement in SSc ranks second to gastrointestinal manifestation. Two major clinical features of lung involvement are interstitial lung disease (ILD) and pulmonary arterial hypertension. Pulmonary complications are the most common causes of death in SSc.

The aims of the study was to describe the clinical characteristics, epidemiological, of pulmonary function test and radiological signs of interstitial lung fibrosis in ours patients with SSc.

**Methods:** we reviewed the records of 112 patients with SSc who were seen between 1998 to 2008 at the Hospital Militar Central, Bogota D.C. Clinical signs of pulmonary involvement, Lung Function Tets, High Resolution CT (HRCT) and Bronchoalveolar lavage (BAL) with differential cell counting were used to detect ILD.

**Results:** 41 subjects had SSc asociate to interstitial lung disease as indicated by radiological signs of lung fibrosis by HRCT and decreased carbon monoxide diffusing capacity (DLCO).

Women were affected nine times as often as men (9:1). The mean (SD) age of the 46 years (20-79 years). Interstitial lung fibrosis were noticed often in patients with diffuse cutaneous SSc (70%) but less frequently in patients with limited cutaneous SSc (30%).

The most common symptom was dyspnea (80%). Antinuclear antibodies were present in 100% of patients. Antitopoisomerasa I (Scl-70) were found in 57% of patients and in 95% of those with diffuse cutaneous SSc.

Unlike the carbon monoxide diffusing, the spirometry was normal in a great percentage, having usefulness small in the early diagnosis.

**Conclusion:** the interstitial lung disease in patients with SSc, is not infrequent in our population, with discharge prevalencia in patients with diffuse cutaneous SSc with Antitopoisomerase I and feminine sex (9:1) in productive ages of the life.

Early diagnosis of alveolitis is essential to prevent the deterioration of pulmonary function, improving outcome in SSc patients. Diagnostic procedures used to detect ILD are DLCO, HRCT and BAL.

DLCO is the lung function parameter that best reflects the alveolitis in SSc. Chest radiography is less informative than HRCT of the lungs in the evaluation of the presence and extent of ILD in SSc. Antitopoisomerasa I (Scl-70) are associated with interstitial pulmonary disease. In addition to HRCT, BAL with differential cell counting should be performed for diagnosing SSc alveolitis.

**Key words:** systemic sclerosis, fibrosing alveolitis, pulmonar fibrosis.

## Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica del tejido conectivo, multiorgánica, caracterizada por sobreproducción y depósito de colágeno en la piel y órganos viscerales. El desarrollo de los trastornos vasculares y el excesivo

depósito de colágeno que caracteriza a la enfermedad tienen su origen en un proceso de tipo autoinmune primario<sup>1</sup>.

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia en los Estados Unidos de 19 casos por 1.000.000 de habitantes / año y su prevalencia

es de alrededor de 242 casos por 1.000.000 de adultos<sup>2</sup>. Es una enfermedad que afecta predominantemente mujeres (80%), con un pico entre los 45 y 55 años<sup>3</sup>. Se caracteriza por afectar de manera significativa la calidad de vida de las personas que la padecen y tiene a su vez la más alta mortalidad por caso específico entre las enfermedades reumatológicas autoinmunes<sup>4</sup>.

El pulmón es el segundo órgano más afectado en la ES, sólo superado por el esófago<sup>5</sup>. Las dos principales presentaciones clínicas de compromiso pulmonar son la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión arterial pulmonar. La fibrosis pulmonar se encuentra presente en más del 75% de los pacientes con ES en estudios postmortem<sup>6</sup>; esta una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con ES<sup>7</sup>.

Anormalidades fundamentales de tres tipos de células están íntimamente implicadas en el desarrollo de las manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad, fibroblastos, células endoteliales y células del sistema inmunológico (linfocitos B y T). Las alteraciones funcionales de estas células ocasionan la característica tríada de cambios patológicos en la enfermedad a saber: importante fibrosis cutánea y visceral, obliteración de la luz de pequeñas arterias y arteriolas, y anomalías en la inmunidad celular y humoral<sup>8</sup>.

La fibrosis pulmonar es el estadio final de una serie de eventos patológicos que inician con disfunción vascular, activación endotelial, estrés oxidativo, seguido de activación inmunológica y de la cascada inflamatoria, lo que en últimas resulta en fibrosis del tejido conectivo en forma no controlada<sup>9</sup>. Tres moléculas juegan un rol pivote en esta patogénesis: el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), la endotelina-1 y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF).

La alveolitis está presente en los estadios más tempranos de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES. En el BAL de pacientes con ES y compromiso pulmonar se ha encontrado un incremento del recuento celular total y de los porcentajes de neutrófilos, eosinófilos y ocasionalmente de linfocitos<sup>10</sup>. Los linfocitos presentes en el BAL muestran una disminución del radio LT

ayudadores/LT citotóxicos<sup>11</sup>. La IL-8 y la proteína 1 quimioatrayente de monolitos (MCP-1) están presentes en el BAL de pacientes con ES y alveolitis, así como otros marcadores de inflamación pulmonar como el leucotrieno B<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>, la IL-1, IL-6, IL-4 y la IL-5 al igual que la IL-10 como antiinflamatoria. La IL-4 estimula a la proliferación de los fibroblastos, la quimiotaxis, la síntesis de colágeno y la producción del TGF- $\beta$  y de CTGF. La IL-6 es producida por los monocitos, linfocitos T, fibroblastos y células endoteliales, estimula la síntesis de colágeno y promueve la polarización de la respuesta inmune TH<sub>2</sub><sup>12-13</sup>. La degradación de colágeno también se encuentra disminuida por la presencia de anticuerpos dirigidos contra la metaloproteinasa-3, inhibiendo su actividad, contribuyendo de esta manera a la fibrosis, al interferir con el ciclo síntesis/degradación de la matriz extracelular<sup>14</sup>.

Debido a la poca información disponible en nuestro medio de la enfermedad y de las características demográficas y clínicas cuando se asocia a compromiso pulmonar intersticial, se realizó un estudio descriptivo de pacientes con ES y compromiso pulmonar intersticial. Los resultados aportarán una aproximación más exacta de esta alteración en nuestra población y permitirán dar una idea de nuestra situación cuando se compara con otras poblaciones.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos, retrospectivo; la población de estudio estuvo conformada por los pacientes con diagnóstico de ES atendidos en el período comprendido entre enero de 1998 y el 31 de mayo de 2008 en el Hospital Militar Central de Bogotá.

El diagnóstico de ES se realizó según la clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR)<sup>15</sup> y la clasificación de esclerosis sistémica difusa (ESD) o limitada (ESL) se realizó dependiendo de la extensión del compromiso cutáneo basado en los criterios propuestos por LeRoy y col.<sup>16</sup>. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico adicional de ASMA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neoplasia maligna y a quienes no pertenecían al servicio de salud de las fuerzas militares.

Para definir el compromiso pulmonar se tuvieron en cuenta las anomalías en la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) reportadas en la historia clínica, compatibles con la presencia de infiltrado en vidrio esmerilado, infiltrado intersticial reticular bibasal, panal de abejas y/o bronquiectasias de tracción<sup>17-19</sup>. Al igual que una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) disminuida (DLCO) definida como un valor inferior al 80% del valor predicho, ajustado a los niveles de hemoglobina mediante la ecuación de Cotes<sup>17, 20-21</sup>.

La TACAR fue realizada e interpretada por el servicio de radiología del Hospital Militar Central, utilizando un tomógrafo helicoidal Siemens versión Somatom Plus 4 con 14 detectores.

Para evaluar el compromiso pulmonar se tuvo en cuenta la presencia de

- 1) Disnea, definida como sensación subjetiva de falta de aire y graduada según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) de I a IV<sup>22</sup>.
- 2) Patrón restrictivo en la espirometría, prueba de función pulmonar que evalúa la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1). Los valores normales fueron definidos como un resultado mayor del 80% del valor teórico y la presencia de un patrón restrictivo, como la disminución de la CVF y VEF1 con una relación VEF1/CVF normal o aumentada.

Las pruebas de función pulmonar (Espiro-metría y DLCO) fueron interpretadas por el servicio de neumología del Hospital Militar Central, utilizando un equipo Lung Function Test Chest TAC 25 part II serial No 243225 QMC quinton.

- 3) Alveolitis, definido como la presencia de más de 3% de neutrófilos, más de 2% de eosinófilos y/o más de 15% de linfocitos en un lavado bronquioalveolar<sup>23</sup>.

El lavado broncoalveolar (BAL) fue realizado por el servicio de neumología según la técnica estándar para tal procedimiento, de las áreas de vidrio esmerilado evidenciadas en la TACAR, utili-

zando el videobroncoscopio P240 serie 2800408 Olympus y analizado en el laboratorio de inmunología del Hospital Militar Central.

Como variables serológicas se tuvo en cuenta la positividad del test de anticuerpos antinucleares (ANAs) y del anticuerpo anti-SCL-70. La presencia de ANAs y su patrón de tinción fue determinada por inmunofluorescencia indirecta en células HEp-2 o Hep-2000 transfectadas con un DNAC Ro60, considerándose un título positivo una dilución  $\geq 1:80$ . La presencia del anticuerpo anti-SCL-70 fue determinada por medio de la utilización de ELISA.

Para el manejo de datos se realizó una prueba piloto de historias clínicas con diagnóstico de ES, entre los años 1998 y 2008 en el Hospital Militar Central, con el fin de elaborar el formato de recolección de información que incluyera variables demográficas y clínicas. Se consultaron en el servicio de estadística las historias clínicas con código CIE-10 que correspondieran a esclerosis sistémica para revisar en total 112 historias en un período de seis meses; los datos obtenidos fueron transcritos del formato de recolección a una base de datos elaborada en Excel.

El análisis de la información se realizó utilizando el programa SPSS-15. La descripción de variables clínicas en cuanto a sexo, edad, tipo de ES, tiempo de diagnóstico, resultado de ANAS y patrón del mismo, presencia y grado de disnea, presencia de reflujo gastroesofágico y de disfagia, resultado de espirometría, de la difusión de monóxido de carbono, del lavado bronquioalveolar, hallazgos en la radiografía de tórax y TACAR, así como la presencia de otras enfermedades autoinmunes, se realizó a través de frecuencias relativas, totales y medidas de resumen y dispersión.

## Resultados

En el período comprendido entre enero de 1998 y mayo de 2008 se atendieron 112 pacientes del Hospital Militar Central con diagnóstico de ES cuyas características se describen en la tabla 1. De éstos, 41 pacientes cumplían los criterios de inclusión para esta investigación y constituyen el universo de análisis.

**Tabla 1.** Caracterización de 112 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica atendidos en el Hospital Militar Central desde enero de 1998 a mayo de 2008.

Manifestaciones clínicas	%	N
Esclerosis sistémica difusa	49	55/112
Esclerosis sistémica limitada	51	57/112
ANA´s	98	102/112
Anti SCL-70	32	30/93
Patrón centromérico por IFI	44	49/102
Disnea	50	45/90
Compromiso gastrointestinal	50	56/112
Fenómeno de Raynaud	96	108/112
Compromiso miocárdico	8,9	10/112
Hipertensión pulmonar aislada	16	9/55

La edad promedio al inicio de los síntomas de ES fue de 46 años, con una mediana de 47 años (Edad mínima de 20 años – Edad máxima de 79 años) y una desviación estándar (DE) de 12 años. Las mujeres fueron las más afectadas, pues se encontró una relación mujer: hombre de 9:1.

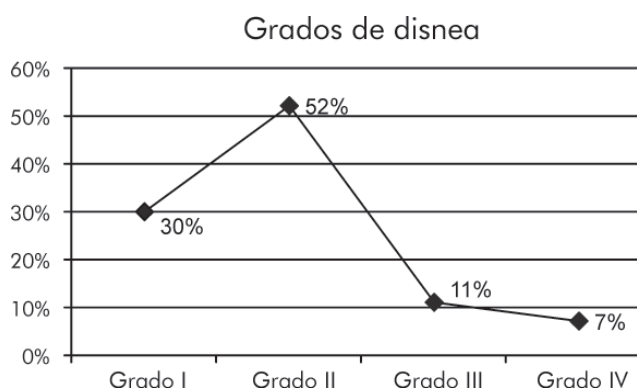
Según el tipo de esclerosis sistémica y el compromiso intersticial pulmonar, el 70% (29/41) de los pacientes tenían ES difusa y el 30% (12/41) ES limitada.

La disnea como síntoma principal de compromiso pulmonar se encontró en un 80% de los pacientes

**Tabla 2.** Esclerosis sistémica y enfermedad pulmonar intersticial asociada.

Tipo de esclerosis sistémica	Enfermedad pulmonar intersticial	
	%	n
Difusa	70	29/41
Limitada	30	12/41

interrogados para la misma y según la clasificación de la NYHA, el grado II fue el más frecuentemente referido en el 52% de los pacientes (Figura 1).



**Figura 1.** Grados de disnea - New York Heart Association (NYHA).

El 100% (41/41) de los pacientes tenían ANAS positivos, siendo el patrón moteado (47%) y el homogéneo (25%) los patrones predominantes en los pacientes con ES difusa. El patrón centromérico se encontró en el 32% de los pacientes, predominando en la ES limitada (80%).

El anti-SCL-70 se llevó a cabo en 37 de 41 pacientes; se encontró positivo en 57% de los pacientes, siendo más frecuente en la ESD (95% de los pacientes).

En cuanto a las pruebas de función pulmonar, la espirometría se realizó en 37 de los 41 pacientes: se descubrió un patrón restrictivo en el 52% de ellos y fue normal en el 48% restante. La difusión de monóxido de carbono se llevó a cabo en 29 de 41 pacientes y se halló disminuida en todos ellos (Tabla 3).

**Tabla 3.** Pruebas de función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial.

Función pulmonar	Normal	Anormal
DLCO (n= 29/41)	0%	70% Disminuida
Espirometría (n= 37/41)	48%	52% Restrictivo

La radiografía de tórax fue anormal en el 80% de los pacientes pues consistió en opacidades reticulares basales bilaterales; los hallazgos en la tomografía computarizada de alta resolución de tórax fueron opacidades en vidrio esmerilado, infiltrados reticulares bibasales y patrón en panal de abejas.

En cuanto a los resultados del BAL, éste se realizó en 26 de los 41 pacientes y se encontró anormal (alveolitis) en el 66% de ellos.

La disnea estuvo presente en todos los pacientes con positividad de los anti-SCL-70, hallándose una DLCO disminuida en el 76% de estos y alveolitis al BAL en el 70% (Tabla 4.)

**Tabla 4.** Compromiso pulmonar intersticial y anti-SCL-70.

Compromiso pulmonar	Anti-SCL-70 (+)
Disnea	100%
DLCO disminuida	76%
Alveolitis al BAL	70%

La presencia de otras enfermedades autoinmunes en el contexto de poliautoinmunidad se descubrió en el 21% de los pacientes, siendo el síndrome de Sjögren el más frecuente (80%), seguido de artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y dermatopolimiositis.

### Discusión

Las características epidemiológicas halladas en los pacientes atendidos con ES en el Hospital Militar Central en cuanto a edad son similares a las reportadas en Europa y Estados Unidos donde la edad promedio es de 47,9 y 46 años respectivamente<sup>2,24</sup>.

En cuanto a la distribución por sexo, las mujeres son las más afectadas, encontrándose una relación por sexo y compromiso intersticial pulmonar mujer: hombre de 9:1, similar a la observada por Geirsson en Islandia, la cual fue de 8:1<sup>25</sup>. Esta relación es más alta que la de la población estadounidense donde Steen reportó una relación 3,4:1<sup>26</sup> y más baja que en Japón,

donde Tamaki halló una relación 14:1<sup>27</sup>. Estas diferencias están en relación con lo propuesto por Laing, haciendo referencia a que el compromiso pulmonar intersticial en ES varía de acuerdo a la etnia<sup>28</sup>.

La disnea, como síntoma principal de compromiso pulmonar, se encontró en la mayoría de nuestros pacientes, similar a lo reportado por Musellin<sup>29</sup>, quien evaluó la historia natural del compromiso pulmonar intersticial en 60 pacientes con ES, con desarrollo de disnea en el 95% de los pacientes.

Los anticuerpos antinucleares se hallaron presentes en el 100% de los pacientes con ES, al igual que lo reportado en otras series<sup>30</sup>, lo cual sugiere que la autoinmunidad sistémica es un hallazgo central en la enfermedad. Dependiendo del tipo de ES, el patrón de inmunofluorescencia puede variar; es así que en ESL el patrón centromérico es el predominante y en la ES difusa es el moteado<sup>31</sup>.

El anticuerpo anti-SCL-70 se encontró positivo en un gran porcentaje de nuestros pacientes con ES y compromiso pulmonar, asociándose a la presencia de disnea en todos los casos y a un alto porcentaje de pacientes con DLCO disminuida y alveolitis al BAL, lo que se halla en relación con lo reportado por autores como Quadreli y Jacobsen<sup>32,33</sup>, quienes evidencian mayor prevalencia de anti-SCL-70 en pacientes con DLCO disminuida y donde su presencia tiene un riesgo relativo de 2,8 para el desarrollo de compromiso pulmonar<sup>33</sup>.

En cuanto a las pruebas de función pulmonar, la difusión de monóxido de carbono se encontró disminuida en todos los pacientes evaluados (n=29/41), siendo una prueba útil en la evaluación inicial y seguimiento de estos pacientes, mientras que la espirometría fue normal en un gran porcentaje, teniendo poca utilidad en el diagnóstico inicial<sup>32</sup>.

Cuando el compromiso pulmonar en ES se evalúa con radiografía de tórax, su prevalencia es del 53%; sin embargo, cuando se asocia con el TACAR es mayor del 90%. En nuestro estudio se descubrieron anomalías en la radiografía de tórax en el 80% de los pacientes; sin em-

bargo, no tiene el mismo rendimiento de la TACAR: por tal motivo, una radiografía de tórax normal no descarta compromiso pulmonar intersticial, siendo necesario el estudio tomográfico de alta resolución en la evaluación inicial.

En cuanto al lavado bronquioalveolar, la presencia de alveolitis es un indicador de actividad y un marcador pronóstico<sup>34</sup>; sin embargo, la variabilidad en el reporte del conteo celular y las dificultades en su interpretación hacen que las decisiones especialmente en el tratamiento en esta enfermedad no deban ser tomadas de manera aislada con los hallazgos del mismo<sup>35</sup>.

### Conclusión

Dada la carencia de información acerca de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la ES en Latinoamérica y en Colombia, existe la necesidad de conocer el comportamiento clínico y paraclínico de dicho compromiso en nuestra población, para posteriormente dar bases a futuras investigaciones encaminadas al diagnóstico temprano de la enfermedad, lo cual reduciría la morbimortalidad asociada al compromiso pulmonar.

Si bien este estudio tiene las limitaciones de los estudios observacionales descriptivos, sus resultados muestran que nuestra población de pacientes con ES y compromiso pulmonar tiene características similares con la población mundial.

La realización de un diagnóstico temprano es indispensable, por lo que la capacidad de difusión de monóxido de carbono, el TACAR y el BAL son herramientas diagnósticas fundamentales para la detección en fases tempranas del compromiso pulmonar intersticial. La positividad para el anticuerpo anti-SLC-70 podría estar asociada a mayor severidad y mayor probabilidad de daño pulmonar.

### Referencias

1. Medsger TA Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic wellbeing. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 225-273.
2. Mayers MD, Lacey JV Jr., et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large Us population. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 226-255.
3. Silver R y Clements P. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Optimizing evaluation and management. *J Sclero Clin Trials Cons* 2003; 1(1): 3-11.
4. Mayers MD, Lacey JV Jr., Beebe Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large Us population. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 226-255.
5. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international metaanalysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2-10.
6. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428-440.
7. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-1289.
8. Denton CP, Black CM. Scleroderma: clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 271-290.
9. Thomas Krieg, David Abraham and Robert Lafyatis. Fibrosis in connective tissue disease: the role of the myofibroblastos and fibroblast-epithelial cell interactions. *Arthritis Research and Therapy* 2007; 9: S4.
10. Jiro Fujita, Yuji Ohtsuki, Takeo Yoshinouchi. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia". *Respiratory Medicine* 2005; 99: 234-240.
11. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Doboszynska A. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: comparison of BALF lymphocyte phenotype and DLCO impairment. *Respir Med* 1998; 92(11): 1295-1301.
12. Kowal-Bielecka O, Distler O, Kowal K. Elevated levels of leukotriene B4 and leukotriene E4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma lung disease. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(6): 1639-1646.
13. Crestani B, Seta N, de Bandt M, Soler P, Rolland C, Dehoux M, Boutten A, Dombret MC, Palazzo E, Kahn MF, et al. Interleukin-6 secretion by monocytes and alveolar macrophages in systemic sclerosis and lung involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5): 1260-1265.
14. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, Komura K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 357-363.
15. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-588.
16. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1998; 15: 202-205.
17. Kaloudi O, Miniati I, Alari S, Matucci-Cerini M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Intern Emerg Med* 2007; 2: 250-255.
18. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis:

- comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and non-specific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004; 232:560-567.
19. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computer tomography in early lung disease. *J Rheumatol* 1991;18:1520-1528.
  20. Matsuura Cerinic M, D'Angelo S, Denton CP, Vlachoyiannopoulos P, Silver R. Assessment of lung involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21 (Suppl 29):S19-S23.
  21. Jacob M, van Laar, Jan Stolk and Alan Tyndall. Scleroderma Lung Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. *Drugs* 2007; 67(7): 985-996.
  22. Hurst JW, Morris DC, Alexander RW. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. *Clin Cardiol* 1999; 22(6): 385-390.
  23. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990; 88: 470-476.
  24. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-763.
  25. Geirsson AJ, Steinsson K, Guthmundsson S, Sigurthsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 502-505.
  26. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Ziegler G, Medsger TA. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 441-445.
  27. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiologic study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 366-371.
  28. Laing TJ, Gillette BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH, Burns CJ, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 734-742.
  29. Musellim Benan, Ikitimur Hande, Ongen Gul. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 349-354.
  30. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.
  31. Londoño JC, Restrepo, JF, Guzmán R, Iglesias A. Esclerodermia: estudio descriptivo de 102 pacientes en el Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá. *Rev Colomb Reumatol* 1998; 5(3): 131-142.
  32. Quadrelli S, Ciallella L y Catalán Pellet AC. Compromiso pulmonar en esclerosis sistémica. *Medicina (B. Aires)* 2007; 67(5): 429-435.
  33. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Van Venrooij WJ, Hoier-Madsen M, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 39-45.
  34. Witt C, Borges AC, John M, Fietze I. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58(10): 635-640.
  35. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 400-406.