

El pulmón en el síndrome antifosfolipídico

G. Espinosa, R. Cervera y J. Font

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología. Hospital Clínic. Barcelona.

Introducción

El síndrome antifosfolipídico (SAF) o síndrome de Hughes se caracteriza por la asociación de trombosis, tanto venosas como arteriales, abortos o pérdidas fetales de repetición y con frecuencia trombocitopenia moderada, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF), ya sea en forma de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina¹. El SAF puede aparecer en pacientes que no presentan manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad, lo que constituye el llamado SAF primario². También puede presentarse asociado a otra enfermedad de base, principalmente a lupus eritematoso sistémico (LES) y lo que se ha denominado “síndrome similar al lupus”, es decir, pacientes que no cumplen estrictamente cuatro criterios del American College of Rheumatology para el LES³. También puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica, las vasculitis, diversas enfermedades infecciosas o neoplásicas o estar inducido por fármacos⁴. El pulmón puede constituir un órgano diana de esta enfermedad, de manera que se han descrito diversas alteraciones en los pacientes con SAF, tanto en la forma primaria como en la asociada a LES (tabla I).

Manifestaciones pulmonares en el SAF

Embolismo e infarto pulmonar

El embolismo pulmonar constituye la manifestación pulmonar más frecuente en el SAF⁵, de manera que aparece en un tercio de los pacientes con SAF y trombosis venosa profunda⁶. En pacientes con LES es importante tener en cuenta el diagnóstico diferencial con la pleuritis lúpica⁷. La tromboembolia pulmonar recurrente puede dar lugar a hipertensión pulmonar (HTP)⁸, que en algunos casos se acompaña de lesión valvular tricuspídea aislada^{9,10}.

En cuanto al tratamiento, se considera que la anticoagulación oral a largo plazo es la mejor medida terapéutica para prevenir la recurrencia de los fenómenos trombóticos, siendo más efectivo que los antiagregantes

TABLA I
Manifestaciones pulmonares en el síndrome antifosfolipídico

Embolismo e infarto pulmonar
Hipertensión pulmonar
Trombosis arterial pulmonar
Microtrombosis pulmonar
Síndrome de distrés respiratorio agudo
Hemorragia pulmonar intraalveolar
Síndrome posparto
Alveolitis fibrosante

plaquetarios^{11,12}. No obstante, queda por dilucidar la intensidad de la anticoagulación. Así, algunos autores han postulado que una anticoagulación intensa (INR > 3) es más efectiva que una anticoagulación con INR < 3, aunque el riesgo de sangrado es más alto^{11,13}. A la espera de los resultados de estudios prospectivos, creemos que el tratamiento anticoagulante ha de conseguir mantener un INR entre 2 y 3.

Hipertensión pulmonar

En un estudio multicéntrico, la prevalencia de HTP en pacientes con SAF asociado a LES y SAF primario fue del 1,8 y el 3,5%, respectivamente¹⁴. En otros dos estudios, la prevalencia de HTP en pacientes con LES fue del 2¹⁵ y el 5%¹⁶, respectivamente. El desarrollo de HTP en el SAF puede ser debida a varios mecanismos (tabla II)^{17,18}. La causa más frecuente es el embolismo

TABLA II
Mecanismos de hipertensión pulmonar en el síndrome antifosfolipídico

Relacionados con los anticuerpos antifosfolipídicos
Tromboembolismos pulmonares (agudos/crónicos)
Insuficiencia cardíaca izquierda
Valvulopatía
Infarto de miocardio
Miocardiopatías
Hipertensión pulmonar primaria (?)
Miscelánea (raras)
Hipertensión portal
Enfermedad pulmonar venooclusiva
No directamente relacionados con los anticuerpos antifosfolipídicos
Afectación pulmonar que provoca hipoxemia crónica
Alveolitis fibrosante (principalmente)
Causa coincidente

Tomado de Piette JC, Hunt BJ. Pulmonary hypertension and antiphospholipid antibodies. In: Khamashta MA, editor. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. London: Springer-Verlag, 2000.

Correspondencia: Dr. R. Cervera.
Servei de Malalties Autoinmunes. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: rcervera@clinic.ub.es

Recibido: 3-4-2001; aceptado para su publicación: 19-4-2001.

pulmonar recurrente¹⁹. Así, la prevalencia de AAF en pacientes con HTP tromboembólica crónica varía entre el 10^{20,21} y el 20%²², según las series. La relación entre la presencia de HTP y los AAF en el LES fue descrita por primera vez en 1983²³. Cinco de los seis pacientes descritos con HTP y LES presentaban anticoagulante lúpico. Desde esta primera descripción han aparecido otros artículos confirmando esta asociación no sólo en pacientes con LES²⁴⁻²⁸ sino también en pacientes con lupus cutáneo crónico²⁹, enfermedad mixta del tejido conjuntivo³⁰ y SAF primario³¹⁻³⁵. En 1990 se describieron las características clínicas y serológicas de 24 pacientes con HTP, de los que 22 tenían LES, un paciente tenía SAF primario y otro presentaba un síndrome de solapamiento (LES-esclerosis sistémica)¹⁶. Dos de estos pacientes presentaban HTP tromboembólica y el afecto de síndrome de solapamiento, una fibrosis pulmonar. En el resto, la HTP fue etiquetada de "primaria". Sin embargo, el hecho de que no se realizaran estudios isotópicos ni angiográficos pulmonares a todos los pacientes, resta valor a esta clasificación de HTP "primaria". Por otro lado, si bien varios estudios no han podido demostrar asociación entre la HTP y la presencia de AAF^{36,37}, se han descrito o mencionado varios casos de HTP primaria (no tromboembólica) en el curso de SAF primario^{31,35,38,39}. Finalmente, en un estudio multicéntrico de 70 pacientes con SAF primario, la HTP fue descrita en dos casos, tromboembólica en uno de ellos y primaria en el otro³¹.

Por tanto, el papel de los AAF tanto en la HTP tromboembólica como en la plexogénica es incierto. Pacientes afectados de LES con HTP y AAF no presentan a menudo otras manifestaciones de SAF¹⁶, por lo que la presencia de estos anticuerpos en este grupo de pacientes podría explicarse solamente por su elevada prevalencia en pacientes con LES (alrededor del 30 al 40%). Aparte del tromboembolismo recurrente, otros mecanismos patogénicos se han implicado para explicar la presencia de esta HTP, como el desarrollo de trombosis *in situ* o la alteración en el mecanismo tromboxano/prostaciclina a través del daño sobre la célula endotelial, mecanismo mediado en alguna medida por los propios AAF, que daría lugar a un remodelado vascular¹⁹. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es el papel que puede desempeñar la endotelina 1. Se trata de un péptido que provoca vasoconstricción y estimula las células musculares vasculares. En el plasma y el tejido pulmonar de pacientes con HTP primaria se han hallado niveles elevados de endotelina 1⁴⁰ y, por otra parte, también se han encontrado en el plasma de pacientes con SAF y trombosis arteriales⁴¹. Por último, los anticuerpos anticélula endotelial podrían estar implicados en el desarrollo de HTP no tromboembólica en pacientes con LES^{42,43}.

En cuanto al tratamiento, parece claro que en estos pacientes una anticoagulación a largo plazo es necesaria, al menos para prevenir el desarrollo de nuevas trombosis⁴⁴. Cuando la HTP es secundaria a tromboembolismos recurrentes, puede estar indicada la colocación de un filtro en vena cava inferior⁴⁵ y en algunos pacientes con enfermedad grave se ha practicado con

éxito una tromboendarterectomía^{22,44,46}. Estos pacientes también se pueden beneficiar del uso de vasodilatadores dependiendo del resultado de las pruebas funcionales. En algunos casos, los antagonistas del calcio pueden ser suficientes, mientras que en otros casos, puede llegar a ser necesaria la administración de prostaciclina intravenosa mediante bomba de infusión continua^{39,47}. La ciclofosfamida en bolus se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la HTP primaria asociada a varias enfermedades del tejido conjuntivo^{24,48}, aunque en el caso del SAF no existen suficientes datos para apoyar su utilización. Finalmente, existen diversos procedimientos quirúrgicos en caso de no producirse respuesta al tratamiento médico, como la septectomía auricular⁴⁴ o bien el trasplante (de doble pulmón, de un solo pulmón o de pulmón y corazón)^{16,44}, aunque la mortalidad continúa siendo elevada. En general, el pronóstico de los pacientes con SAF e HTP es sombrío^{16,27,38}, aunque también se ha descrito un paciente de estas características con una supervivencia desde el diagnóstico superior a los 20 años³⁵.

Trombosis arterial pulmonar

La trombosis de las principales arterias pulmonares es infrecuente en el SAF. De hecho, existen pocos casos descritos hasta la actualidad^{10,27,38}. En su mayoría se trata de pacientes afectados de SAF primario que desarrollaron clínica de HTP y que en el estudio angiográfico se demostró afectación de las arterias pulmonares, tanto de las principales como de las lobulares, en forma de obstrucción completa o parcial¹⁰. El tratamiento en este caso, aparte de la anticoagulación puede realizarse mediante una tromboendarterectomía que conlleva la extracción completa del coágulo, con el peligro de la reperfusión pulmonar consiguiente y el desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico.

Microtrombosis pulmonar

Esta microtrombosis pulmonar ya fue considerada en 1986 como causa de HTP en aquellos pacientes sin evidencia de enfermedad tromboembólica²⁸. Por otra parte, también se ha descrito en pacientes con SAF acompañada de capilaritis⁴⁹ y de valvulopatía tricuspídea⁸. Es posible que esta microtrombosis contribuya al desarrollo de la insuficiencia respiratoria que presentan algunos pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) acompañando al denominado SAF catastrófico^{50,51}.

Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)

El SDRA es una complicación poco frecuente del LES y se ha descrito en pacientes con LES complicado por la presencia de HTP⁵². La etiología del SDRA en pacientes con LES incluye la hemorragia pulmonar, la neumonitis lúpica, la uremia, la insuficiencia cardíaca congestiva y algunos fármacos⁵³. A esta lista de causas de SDRA se ha de añadir la asociación con los AAF. Adonopoulos et al⁵³ realizaron estudios autopsícos en

46 pacientes con LES durante un período de 6 años y encontraron que en 7 de ellos (15%), la causa de la muerte estaba directamente relacionada con el desarrollo de un SDRA. Desafortunadamente, en este estudio no se tuvieron en cuenta los AAF. Ghosh et al⁵⁴ describieron tres pacientes con SDRA y SAF. El primero de ellos presentaba múltiples cambios de microangiopatía trombótica con formación de membranas hialinas y hemorragia intraalveolar, compatibles con SDRA. El curso clínico de este paciente correspondería al llamado SAF catastrófico⁵⁰, con afección cardíaca, renal, mesentérica y suprarrenal. El segundo paciente desarrolló un SDRA en el postoperatorio de un pontaje aortocoronario y el tercer paciente 10 días después de una histerectomía. En ningún caso se demostró la existencia de infección y los últimos 2 pacientes respondieron a dosis altas de esteroides endovenosos. Los 3 casos presentaban anticuerpos antilúpicos, anticuerpos anticardiolipina o ambos. Dos pacientes más han sido descritos por Ingram et al⁵⁵, que desarrollaron un SDRA asociado a la presencia de anticuerpos anticardiolipina y presentando ambos un curso clínico compatible con un SAF catastrófico. Así, el primero de ellos presentó insuficiencia respiratoria, renal y afectación de otros órganos, respondiendo a la plasmaféresis y a la administración de bolus de ciclofosfamida, antiagregantes plaquetarios y anticoagulación. El segundo paciente presentaba hipertensión maligna, convulsiones, *livedo reticularis*, infartos cerebrales y trombocitopenia. En este caso, el tratamiento consistió en bolos de ciclofosfamida, plasmaféresis y anticoagulación con heparina. El paciente sobrevivió aunque con déficit neurológicos residuales. Recientemente, se han descrito 2 casos más^{56,57}. El primero tenía un SAF primario y bajo tratamiento anticoagulante desarrolló tos, disnea con hipoxemia e infiltrados pulmonares progresivos. En este caso, la biopsia mostró signos de arteriopatía difusa con presencia de infartos y trombosis *in situ*⁵⁶. En el otro caso se trataba de una paciente con SAF primario, que presentó una necrosis suprarrenal bilateral y 36 h más tarde desarrolló un cuadro clínico de SDRA⁵⁷.

El mecanismo patogénico del SDRA en el contexto de SAF es desconocido. Se ha postulado que el incremento agudo de la presión hidrostática secundario a la oclusión por un émbolo podría causar la exudación desde los vasos sanguíneos al parénquima pulmonar y provocar el SDRA. Por otra parte, la microtrombosis pulmonar puede dar lugar a una lesión del lecho vascular provocando un aumento de la permeabilidad y el paso de proteínas al parénquima pulmonar⁵⁴.

Del análisis de los pacientes con SAF y SDRA se desprende que, además de la anticoagulación, es necesaria, en este caso, la inmunosupresión con corticoides a dosis altas (en ocasiones se inician en forma de bolus de metilprednisolona), ciclofosfamida e incluso plasmaféresis.

Hemorragia alveolar pulmonar

En la bibliografía existen numerosos casos descritos de pacientes con LES complicado con hemorragia in-

traalveolar⁵⁸⁻⁶², pero sólo una minoría de éstos presentan AAF. Clínicamente puede presentarse en forma de disnea progresiva y fiebre o cuadros de insuficiencia respiratoria grave⁶⁵. Howe et al⁶⁶ fueron los primeros en describir la presencia de una hemorragia intraalveolar pulmonar en un paciente con anticoagulante lúpico. Se trataba de una paciente de 13 años que en el mes anterior había desarrollado fiebre, un rash cutáneo vasculítico y artritis. Además, presentó en 3 días disnea rápidamente progresiva con infiltrados pulmonares ocupando tres cuartas partes del parénquima pulmonar, con un descenso de la cifra de hemoglobina, taquicardia e hipotensión. No respondió al tratamiento con hidrocortisona endovenosa y bolos de metilprednisolona y, en cambio, mejoró con plasmaféresis. Hillerdal et al⁶⁷ describieron en 1991, dos casos más. El primero, un varón de 43 años con cifras elevadas de anticuerpos anticardiolipina y presencia de anticoagulante lúpico que desarrolló un infarto de miocardio y 4 meses más tarde un accidente vascular cerebral. Un año más tarde presentó fiebre con infiltrados pulmonares estando ya en tratamiento anticoagulante. Durante los siguientes 2 meses aparecieron infiltrados pulmonares, recurrentes. La biopsia pulmonar puso de manifiesto la presencia de eritrocitos en los alvéolos y macrofagos cargados de hemosiderina. El paciente mejoró con anticoagulación, prednisona y ciclofosfamida. El segundo caso era un varón de 42 años con valores elevados de anticuerpos anticardiolipina que presentó una oclusión de la arteria renal izquierda. Se revascularizó mediante un procedimiento quirúrgico y en el postoperatorio desarrolló anemia hemolítica autoinmune y hemoptisis. Dos años después y de forma aguda presentó fiebre y un cuadro compatible con SDRA e infiltrados alveolares extensos. En 1993, Gertner y Lie describieron a 2 pacientes con SAF primario y manifestaciones pulmonares⁴⁹. Estos pacientes presentaban episodios recurrentes de fiebre (con o sin hemoptisis) asociados a infiltrados pulmonares migratorios. Desde el punto de vista anatomopatológico se caracterizaban por la presencia de capilaritis pulmonar con hemorragia alveolar y trombosis microvascular pulmonar *in situ*. Además, en un paciente también se demostraron datos de bronquiolititis obliterante. También Gertner en 1999 publicó otros casos de hemorragia pulmonar⁶⁵. Concretamente, se trataba de 7 episodios correspondientes a 5 enfermos. Clínicamente se caracterizaban por fiebre, tos y disnea de diferentes grados (que en algún caso llegó a provocar insuficiencia respiratoria que obligó a la intubación y ventilación mecánica del paciente), con o sin hemoptisis, siendo constantes la hipoxemia y la anemia. Recientemente, se han descrito otros casos de hemorragia pulmonar, alguno de ellos en el contexto de SAF catastrófico^{68,69} con hallazgos compatibles con SDRA e incluso sin datos de trombosis en la biopsia pulmonar⁷⁰. Por último, en una serie de 8 pacientes con hemorragia intraalveolar asociada a LES en los cuales se determinó la presencia de AAF, seis presentaban anticuerpos anticardiolipina⁷¹.

En el diagnóstico, la tomografía computarizada torá-

cica muestra un patrón en vidrio deslustrado, aunque en ocasiones es difícil la diferenciación con neumonías o edema pulmonar⁷². La fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar puede establecer el diagnóstico si se visualizan los típicos macrófagos cargados de hemosiderina. La biopsia pulmonar puede ser útil para descartar otras entidades⁷³.

En cuanto al tratamiento, al igual que en el SDRA, la inmunodepresión con corticoides y ciclofosfamida es importante. En este caso, puede ser necesaria la suspensión temporal de la anticoagulación si la hemorragia es grave⁶².

Síndrome posparto

En 1986, Branch et al⁷⁴ describieron un síndrome posparto en algunas de sus pacientes con AAF, que consistía en agujas febriles, dolor pleurítico y disnea. Las alteraciones radiológicas consistían en derrames pleurales e infiltrados parcheados. En todas las pacientes se descartó la coexistencia de un proceso infeccioso. En dos pacientes se demostró una trombosis venosa, en otra una ectopia ventricular multifocal y otra paciente desarrolló una miocardiopatía. Otro caso de similares características fue descrito por Kupferminc et al⁷⁵. En este caso se trataba de una mujer que en el puerperio desarrolló fiebre, infiltrados pulmonares, defectos de conducción cardíaca e insuficiencia renal a lo que siguió una preeclampsia grave. Los resultados de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina fueron positivos y la paciente respondió al tratamiento con corticoides y plasmaféresis.

Alveolitis fibrosante

Se han descrito casos aislados de alveolitis fibrosante asociada a SAF^{76,77}. Uno de ellos se trata de un varón con SAF primario e infiltrados pulmonares progresivos que la biopsia pulmonar demostró la existencia de alveolitis y fibrosis⁷⁶. Otro caso es el de un varón con una fibrosis pulmonar idiopática rápidamente progresiva que, posteriormente, desarrolló embolismos pulmonares e infarto de miocardio en presencia de AAF⁷. De todas maneras, esta rara asociación podría reflejar sólo la coexistencia de dos enfermedades autoinmunes en el mismo paciente y no implicar ninguna relación causal entre los AAF y la alveolitis fibrosante.

Conclusión

Para el neumólogo es esencial descartar la existencia del SAF ante el tromboembolismo pulmonar y la hipertensión pulmonar siendo el resto de manifestaciones pulmonares poco frecuentes. Por otra parte, el tratamiento de este síndrome es la anticoagulación a largo plazo manteniendo un INR entre 2 y 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and

antiphospholipid syndrome. *Curr Op Rheumatol* 1995;7:389-94.

2. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:285-6.

3. Asherson RA, Cervera R, Lahita RG. Latent, incomplete or lupus at all? *J Rheumatol* 1991;18:1783-6.

4. Asherson RA, Piette JC, Cervera R. "Primary", "secondary", "catastrophic", and other variants of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, editors. *The antiphospholipid syndrome*. Boca Ratón: CRC Press, 1996.

5. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndrome: a syndrome in evolution. *Ann Rheum Dis* 1992;51:147-50.

6. Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals F, Pallarés L, Bové A, et al. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:109-13.

7. Piette JC, Weschler B, Francès C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the relevance of ARA criteria. *J Rheumatol* 1992;19:1835-7.

8. Brucato A, Baudo F, Barberis M, Redaelli R, Casadei G, Allegrì F, et al. Pulmonary hypertension secondary to thrombosis of the pulmonary vessels in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:942-4.

9. Turjanski AA, Finkielman JD, Vázquez-Blanco M. Isolated tricuspid valve disease in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;8:474-6.

10. Cucurull E, Ordi Ros J, Murtra M, Mellibovsky L, Orriols R, Viardell M. Tromboendarterectomía pulmonar en un paciente con síndrome antifosfolípido primario. *Med Clin (Barc)* 1996;106:498-500.

11. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.

12. Muñoz-Rodríguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tàssies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:182-90.

13. Krnic-Barrie S, O'Connor CR, Looney SW, Pierangeli SS, Harris EN. A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome: analysis of factors influencing recurrent thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2101-8.

14. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.

15. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-86.

16. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GRV. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990;17:1292-8.

17. Koike T, Tsusumi A. Pulmonary hypertension and the antiphospholipid syndrome. *Intern Med* 1995;34:938.

18. Kunieda T. Antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension. *Intern Med* 1996;35:842-3.

19. Piette JC, Hunt BJ. Pulmonary hypertension and antiphospholipid antibodies. In: Khamashta MA, editor. *Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome*. London: Springer-Verlag, 2000.

20. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990;81:1735-43.

21. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kriett JM, Tarazi RY, et al. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:116-27.

22. Sandoval J, Amigo MC, Barragán R, Izaguirre R, Reyes PA, Martínez-Guerra ML, et al. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic hypertension. Treatment with thromboendarterectomy. *J Rheumatol* 1996;23:772-5.

23. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML, Hull RG, Saunders A, Gharavi AE, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1983;287:1024-5.

24. Tam L-S, Li EK. Successful treatment with immunosuppression, anticoagulation and vasodilator therapy of pulmonary hypertension in SLE associated with secondary antiphospholipid syndrome. *Lu-*

- pus 1998;7:495-7.
25. Asherson RA, Hackett D, Gharavi AE, Harris EN, Kennedy HG, Hughes GRV. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. A report of three cases. *J Rheumatol* 1986;12:416-20.
 26. Mackworth-Young CG, Ghavari AE, Boey ML, Hughes GRV. Portal and pulmonary hypertension in a case of systemic lupus erythematosus: possible relationship with clotting abnormalities. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1984;7:71-4.
 27. Anderson EN, Ali MR. The lupus anticoagulant, pulmonary thromboembolism and fatal pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis* 1984;43:760-3.
 28. Asherson RA, Oakley CN. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986;13:1-5.
 29. Asherson RA, Morgan SH, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV, Millar AB. Pulmonary hypertension and chronic cutaneous lupus erythematosus: association with lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1985;28:118.
 30. Hainaut P, Lavanne E, Magy JM, Lebacqz G. Circulating lupus type anticoagulant and pulmonary hypertension associated with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1986;5:96.
 31. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHW, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:366-74.
 32. Font J, López-Soto A, Cervera R, Balasch J, Pallarés L, Navarro M, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity* 1991;9:69-75.
 33. Jeffrey P, Asherson RA, Rees PJ. Recurrent deep venous thrombosis and thromboembolic pulmonary hypertension in the "primary" antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:567-9.
 34. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:482-8.
 35. Nagai H, Yasuma K, Katsuki T, Shimakura A, Usuda K, Nakamura Y, et al. Primary antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension with prolonged survival. A case report. *Angiology* 1997;48:138-7.
 36. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. A study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody level. *Ann Intern Med* 1987;106:524-31.
 37. Miyata M, Suzuki K, Sakuma F, Watanabe H, Kaise S, Nishimaki T, et al. Anticardiolipin antibodies are associated with pulmonary hypertension in patients with mixed connective tissue disease or systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;100:351-4.
 38. Luchi ME, Asherson RA, Lahita RG. Primary idiopathic pulmonary hypertension complicated by pulmonary arterial thrombosis. *Tenn Med* 1996;89:166-8.
 39. De la Mata J, Gómez-Sánchez MA, Aranzana M, Gómez-Reino JJ. Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1994;37:1528-33.
 40. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, Carayon A, Riquet M, Noe E, et al. Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 1997;33:196-200.
 41. Atsumi T, Khamashta MA, Haworth RS, Brooks G, Amengual O, Ichikawa K, et al. Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a pathogenic role of endothelin-1. *Arthritis Rheum* 1998;41:800-7.
 42. Yoshio T, Masuyama J, Sumiya M, Minota S, Kano S. Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:2058-63.
 43. Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995;54:361-5.
 44. Haworth SG. Primary pulmonary hypertension. *J R Coll Physicians Lond* 1998;32:187-90.
 45. Auger WR, Permpikul P, Moser KM. Lupus anticoagulant heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary report. *Am J Med* 1995;99:392-6.
 46. Ando M, Takamoto S, Okita Y, Matsukawa R, Nakanishi N, Kyotani S, et al. Operation for chronic pulmonary thromboembolism accompanied by thrombophilia in 8 patients. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1919-24.
 47. Humbert M, Sánchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases with continuous IV epoprostenol (prostacyclin). *Chest* 1998;114:80-2.
 48. Groen H, Boostsma H, Postma DS, Kallenberg CGM. Primary pulmonary hypertension in a patient with systemic lupus erythematosus: partial improvement with cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1993;20:1055-7.
 49. Gertner E, Lie JT. Pulmonary capillaritis, alveolar haemorrhage, and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1224-8.
 50. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:508-12.
 51. Maggiorini M, Knoblauch A, Schneider J, Russi EW. Diffuse microvascular pulmonary thrombosis associated with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Eur Respir J* 1997;10:727-30.
 52. Asherson RA, Ridley M, Fletcher CDM, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus, pulmonary hypertension, and adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:301-4.
 53. Adonopoulou AP. Adult respiratory distress syndrome: an unrecognized premortem event in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1991;30:346-8.
 54. Ghosh S, Walters HD, Joist JH, Osborn TG, Moore TL. Adult respiratory distress syndrome associated with antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1406-8.
 55. Ingram SB, Goodnight SH, Bennett RM. An unusual syndrome of a devastating non-inflammatory vasculopathy associated with anticardiolipin antibodies: a report of two cases. *Arthritis Rheum* 1987;30:1167-72.
 56. Kerr JE, Poe R, Kramer Z. Antiphospholipid antibody syndrome presenting as a refractory noninflammatory pulmonary vasculopathy. *Chest* 1997;112:1707-10.
 57. Argento A, DiBenedetto RJ. ARDS and adrenal insufficiency associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Chest* 1998;113:1136-8.
 58. Myers JL, Katzensteil AA. Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986;85:552-6.
 59. Leatruman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:343-51.
 60. Mintz G, Galindo LF, Fernández-Díez J, Jiménez FJ, Robles-Saavedra E, Enríquez-Casillas RD. Acute massive pulmonary hemorrhage in SLE. *J Rheumatol* 1978;5:39-50.
 61. Hillman RP, Cohen TB, Levinson AI, Kelley MA, Sachs ML. SLE complicated by acute pulmonary hemorrhage: recovery following plasmapheresis and cytotoxic therapy. *J Rheumatol* 1981;8:1021-2.
 62. Abud-Mendoza C, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in SLE. Occurrence without hemoptysis. *J Rheumatol* 1985;12:558-61.
 63. Eagen JW, Menoli VA, Roberts JL, Methews GR, Schwartz MM, Lewis EI. Pulmonary hemorrhage in SLE. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:545-60.
 64. Gould DB, Soriano RZ. Acute alveolar hemorrhage in LE. *Ann Intern Med* 1975;83:836-7.
 65. Gertner E. Diffuse alveolar hemorrhage in the antiphospholipid syndrome: spectrum of disease and treatment. *J Rheumatol* 1999;26:805-7.
 66. Howe HS, Boey ML, Fong KY, Feng PH. Pulmonary hemorrhage, pulmonary infarction, and the lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1988;47:869-72.
 67. Hillerdal G, Hagg A, Licke G, Wegenius G, Scheibenpflug L. Intraalveolar haemorrhage in the anticardiolipin antibody syndrome. *Scand J Rheumatol* 1991;20:58-62.
 68. Aronoff DM, Callen JP. Necrotizing livedo reticularis in a patient with recurrent pulmonary hemorrhage. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:300-2.
 69. Wiedermann FJ, Mayr A, Schobersberger W, Knotzer H, Sepp N, Rieger M, et al. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Intern Med* 2000;247:

- 723-30.
70. Waterer GW, Latham B, Waring JA, Gabbay E. Pulmonary capillaritis associated with the antiphospholipid antibody syndrome and rapid response to plasmapheresis. *Respirology* 1999;4: 405-8.
 71. Schwab EP, Schumacher R Jr, Freubdlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:8-15.
 72. Greaves SM, Hart EM, Brown K, Young DA, Batra P, Aberle DM. Pulmonary thromboembolism: spectrum of findings on CT. *AJR* 1995;165:1359-63.
 73. Hillerdal G. The lung physician and the antiphospholipid syndrome. *Eur Respir J* 1997;10:511-2.
 74. Branch DW, Kochenour NK, Rok NS, Scott JR. A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Proc II Intl Symp Antiphospholipid Antibodies* 1986; p. 10.
 75. Kupferminc MJ, Lee MJ, Green D, Peaceman AM. Severe postpartum pulmonary, cardiac, and renal syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1994;83:806-7.
 76. Savin H, Hoberman M, Kott E, Lishner M, Kitai Y, Kidron D, et al. Fibrosing alveolitis associated with primary antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1994;33:977-80.
 77. Kelion AD, Cockcroft JR, Ritter JM. Antiphospholipid syndrome in a patient with rapidly progressive fibrosing alveolitis. *Postgrad*