

# Síndrome del Pulmón Encogido y Lupus Eritematoso Sistémico: una entidad clínico-patológica enigmática

Sebastián Andrés Muñoz,<sup>1</sup> Ximena López M.,<sup>3</sup> Sebastián Yasuda,<sup>3</sup> Natalia Zamora,<sup>3</sup> María Cristina Basta,<sup>2</sup> Lorenzo Marovelli,<sup>1</sup> Alberto Allievi.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica División "A"

<sup>2</sup>Médica de Planta del Servicio de Clínica Médica División "B"

<sup>3</sup>Médicos Residentes del Servicio de Clínica Médica

<sup>4</sup>Ex Jefe del Servicio de Clínica Médica División "A" y Enfermedades Autoinmunes, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

## Resumen

El síndrome de pulmón encogido (SPE) es una rara y enigmática entidad descrita en pacientes con enfermedades autoinmunes, particularmente con lupus eritematoso sistémico (LES). Su etiología y patogenia permanecen desconocidas; el diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se confirma con los estudios de imágenes y funcionales respiratorios. El tratamiento es actualmente empírico, y ante la falta de estudios terapéuticos los diferentes autores concuerdan que los esteroides son eficaces en una gran proporción de pacientes. A pesar de causar una significativa morbilidad, el pronóstico a largo plazo del SPE suele ser bueno.

Nuestro objetivo es presentar un caso clínico característico de SPE en una paciente con LES y realizar una revisión narrativa con el objetivo de actualizar los diferentes aspectos de esta entidad nosológica.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, síndrome de pulmón encogido, revisión.

## Shrinking Lung Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: an enigmatic clinical pathologic entity

### Summary

The shrinking lung syndrome (SLS) is a rare and enigmatic disease. It was described in different autoimmune diseases, particularly in systemic lupus erythematosus patients (SLE). The causes of SLS remain obscure and the diagnosis is made on clinical findings, images and respi-

ratory functional studies. No definitive therapy exists, and corticosteroids are effective in the majority SLS patients. The long-term prognosis is good, but SLS causes significant morbidity.

Our propose is to describe a case of typical SLS in a SLE patient and to review the existing medical literature on the subject.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, shrinking lung syndrome, review.

## INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune caracterizada por la alteración tanto del sistema inmune innato como adaptativo. El daño y la disfunción tisular son mediados por anticuerpos y la formación de complejos inmunes. Prácticamente todos los órganos y sistemas de la economía pueden ser afectados por esta entidad, siendo el sistema respiratorio uno de los más comprometidos. En las diferentes series reportadas el compromiso pulmonar varía desde el 25% al 80%;<sup>(1-4)</sup> la afección subclínica es aún más frecuente (93%) según estudios de autopsias.<sup>(5)</sup>

El LES puede involucrar todos los componentes del sistema pulmonar, incluyendo la pleura, los músculos respiratorios, la vía aérea, el parénquima y la vasculatura pulmonar, determinando cuadros clínicos definidos. El SPE es una rara y enigmática entidad clínicamente definida que puede observarse en pacientes con LES, caracterizada por disnea no explicada, volúmenes pulmonares reducidos y diafragmas elevados.<sup>(6)</sup> Poco se conoce respecto de la real prevalencia, la fisiopatogenia y el tratamiento de esta afección.

El objetivo de nuestra presentación es reportar un caso clínico y revisar la literatura existente sobre dicha patología.

Correspondencia: Dr. Sebastián A. Muñoz.  
Cervino 3356, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Código Postal: 1425  
E-mail: sebastianamunoz@gmail.com

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 32 años de edad, con historia de lupus eritematoso sistémico de dos años de evolución, que ingresó por disnea de esfuerzo, dolor moderado en ambas regiones laterales del tórax, descenso de peso y fiebre de un mes de evolución.

El curso de su LES se caracterizó por poliartritis de pequeñas y grandes articulaciones, fiebre, úlceras orales y poliserositis (pericarditis y pleuritis). Presentaba como datos significativos: ANA Hep2: 1/1280 patrón homogéneo, anti-DNA doble cadena 1/1280, anti-Sm, anti-RNPn y anti-histonas positivos, anti-SSA/Ro, anti-SSA/La y anti-P ribosomal negativos (método ELISA). Recibía meprednisona 20 mg/día, metotrexato 15 mg/semana, ácido fólico 5 mg/semana, hidroxiclороquina 400 mg/día y antiinflamatorios.

Examen físico al ingreso: febril, taquicardia persistente, taquipnea, disminución de la excursión diafragmática y del murmullo vesicular en ambas bases.

Otros hallazgos: adelgazada, poliartritis de pequeñas y grandes articulaciones.

Laboratorio: anemia normocítica-normocrómica, leucopenia, eritrosedimentación (VSG) prolongada (114 mm/h), complemento, creatina-fosfoquinasa (CPK) y TSH normales, serologías para HIV, HCV, HBV no reactivos.

La radiografía de tórax evidenció elevación del hemidiafragma izquierdo y atelectasias laminares basales (Figuras 1 y 2). Estos hallazgos fueron confirmados por tomografía axial computada. Centellograma Ventilación/Perfusión de baja probabilidad clínica para tromboembolismo pulmonar. Ecocardiograma transtorácico: derrame pericárdico leve, presión sistólica estimada en la arteria pulmonar de 30 mmHg. La espirometría mostró un patrón restrictivo de grado moderado y las presiones bucales inspiratorias y espiratorias máximas disminuidas. Por intolerancia (dolor torácico) no se pudo realizar Pletismografía y Difusión de Monóxido de Carbono.

El cuadro clínico era consistente con Síndrome de Pulmón Encogido. Se inició tratamiento con meprednisona 40 mg por día (1 mg/kg). Debido a la mejoría parcial de la sintomatología, la persistencia de los registros febriles y el agravamiento de las citopenias se agregaron al tratamiento tres pulsos de metilprednisolona (1.500 mg dosis total) y ciclofosfamida endovenosos (500 mg). Siete días después la paciente ya no presentaba fiebre, el dolor torácico había desaparecido y no refería disnea.

Un mes posterior al primer pulso de ciclofosfamida se realizó nueva radiografía de tórax, que mostró disminución de la elevación del hemidiafragma izquierdo y mejoría de las atelectasias (Figura 3).

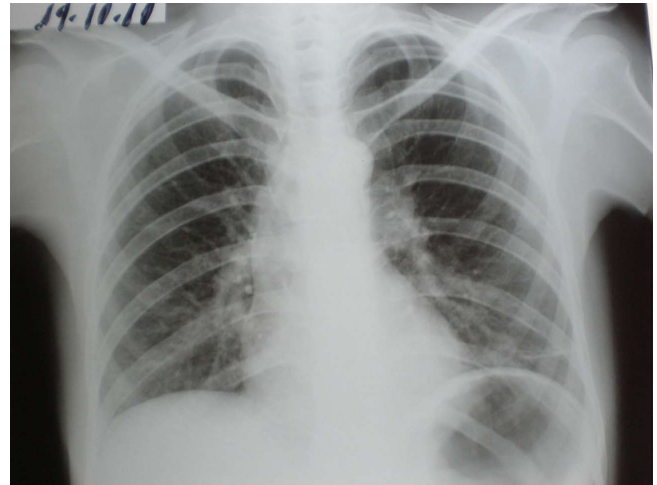


Figura 1. Radiografía de tórax: muestra atelectasia basal junto a elevación del hemidiafragma izquierdo.

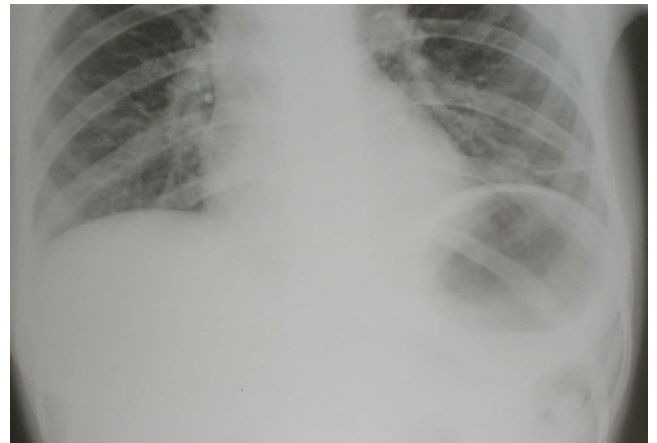


Figura 2. Radiografía de tórax (imagen ampliada): muestra en mejor detalle los mismos hallazgos.

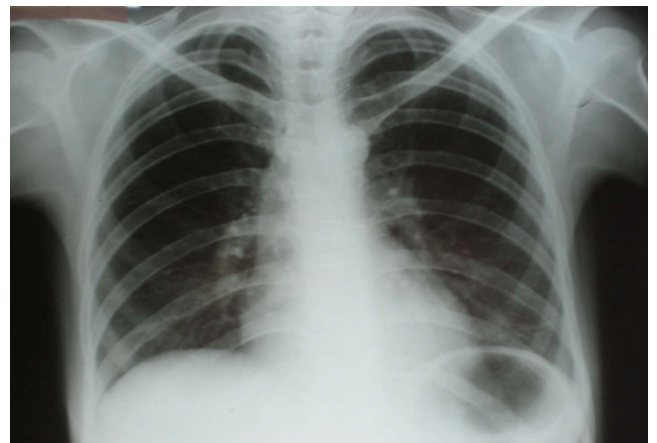


Figura 3. Radiografía de tórax un mes después del inicio del tratamiento. Se observan descenso del hemidiafragma izquierdo y mejoría de la atelectasia basal izquierda.

## DISCUSIÓN

### Hallazgos clínicos

El tiempo del comienzo de los síntomas atribuidos al SPE es muy variable según las diferentes series, de cuatro meses a 24 años,<sup>(7)</sup> de 1 a 14 años, con una mediana de cinco años<sup>(8)</sup> luego del diagnóstico de lupus. Infrecuentemente se ha observado el inicio de los síntomas de SPE en forma concomitante al diagnóstico de LES.<sup>(9)</sup>

La prevalencia del SPE en la población lúpica general es aproximadamente del 0,5%, según lo reportado en una publicación del estudio de cohorte LUMINA.<sup>(10)</sup>

Los pacientes con SPE se presentan habitualmente con disnea como síntoma universal, inicialmente de esfuerzo, que puede progresar en semanas o meses, siendo finalmente en reposo. Otro síntoma referido frecuentemente es el dolor torácico de tipo pleurítico, presente en el 65%, según una revisión sistemática de la literatura realizada por Toya y colaboradores.<sup>(11)</sup> En una menor proporción de los casos se pueden observar tos no productiva y fiebre. Recientemente, Ernest *et al.*<sup>(12)</sup> describieron el primer caso de SPE con insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de asistencia respiratoria mecánica como forma excepcional de presentación clínica.

Ciertos pacientes pueden tener antecedentes de serositis, comúnmente pleuritis y menos frecuentemente pericarditis e historia de miopatía.<sup>(13)</sup>

Como hallazgos en el examen clínico se observan respiración superficial y rápida con marcada limitación de la expansión torácica. El uso de músculos respiratorios accesorios, el aleteo nasal y el movimiento abdominal paradójico traducen el grave compromiso ventilatorio.<sup>(14)</sup> La auscultación pulmonar generalmente es normal o puede revelar crepitantes en ambas bases, que suelen sugerir la presencia de atelectasias.

### Imágenes

Las anomalías en la radiografía postero-anterior de tórax son la disminución de los volúmenes pulmonares por elevación de uno o ambos hemidiafragmas, las atelectasias basales y en menor medida la presencia de engrosamiento y derrame pleural. No hay evidencia de compromiso del parénquima pulmonar. Estos mismos hallazgos son evidenciados mediante estudios de tomografía axial computada.

En imágenes obtenidas mediante radioscopia se observó el movimiento lento de uno o ambos hemidiafragmas<sup>(3, 14, 15)</sup> y en un caso con compromiso respiratorio severo la ausencia prácticamente de movimiento diafragmático.<sup>(16)</sup>

### Laboratorio

Las alteraciones comúnmente encontradas son una velocidad de eritrosedimentación aumentada y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos consistentes con LES. Karim *et al.* en su serie de siete pacientes encontraron que todos ellos eran positivos para ANA y 4/7 positivos para anti-DNA. Seis pacientes presentaban antígenos nucleares extraíbles (ENA) positivos, siendo anti-SSA/Ro (cuatro casos) el más prevalente.<sup>(8)</sup>

Previamente Ishii *et al.* habían sugerido una posible asociación entre SPE y positividad para anti-SSA/Ro, basándose en el reporte de su propio caso y otros tres anteriormente publicados;<sup>(17)</sup> recientemente Souza Neves *et al.* encontraron que seis de siete (85,7%) pacientes con lupus eritematoso sistémico y SPE presentaban anti-SSA/Ro y todos tenían clínica de serositis.<sup>(18)</sup>

### Pruebas funcionales respiratorias

Los resultados de los estudios funcionales respiratorios invariablemente son anormales en todos los pacientes con SPE descritos en la literatura. Característicamente muestran un defecto ventilatorio restrictivo con volúmenes pulmonares disminuidos.

La capacidad de difusión de monóxido de carbono se halla disminuida, pero cuando se la corrige al volumen alveolar es normal o sólo ligeramente alterada. Las presiones bucales inspiratorias y espiratorias máximas, realizadas para evaluar globalmente la función de los músculos respiratorios, demostraron en los diferentes estudios estar disminuidas.<sup>(1, 9, 16, 19-22)</sup> Sin embargo, estas pruebas según ciertos autores<sup>(23)</sup> podrían subestimar la fuerza muscular en algunos de estos pacientes, explicando que durante la maniobra se produciría una insuficiente activación de los músculos respiratorios. Para evitar este último problema, siguiendo a Laroche *et al.*<sup>(24)</sup> las mediciones de presiones podrían realizarse mediante la prueba de *sniff maneuver* que produciría una mejor activación muscular y sería, por ende, más apropiada en estos casos.

### Otros estudios

La gasometría arterial usualmente es normal o muestra leve hipoxemia en reposo, que puede empeorar en el ejercicio. El test de la caminata de los 6 minutos es una prueba relativamente sencilla y reproducible que puede aportar información valiosa para el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

El Centellograma de ventilación/perfusión, la Tomografía Computada con Angiotomografía de pulmón y la Fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar serían útiles para descartar otros diagnósticos diferenciales.

El Ecocardiograma con Doppler color es un test no invasivo que no debería faltar en el proceder diagnóstico de estos pacientes, siendo sumamente útil para estimar la presión sistólica en la arteria pulmonar.

## Patogenia

Desde la primera descripción de esta patología, realizada por Hoffbrand y Beck<sup>(6)</sup> en 1965, la patogenia del SPE ha permanecido desconocida. Inicialmente estos autores postularon que el patrón restrictivo, los volúmenes reducidos y el diafragma poco móvil se deberían a un aumento de la tensión superficial alveolar, consecuencia de una alteración del surfactante pulmonar y la subsecuente aparición de microatelectasias. En los años posteriores, con la descripción de nuevos casos y el estudio funcional de los diferentes mecanismos responsables de la fisiología respiratoria, surgieron diversas teorías que trataron de explicar la patogenia de este síndrome. A continuación detallaremos las más importantes:

– **Miopatía de músculos respiratorios:** la debilidad de los músculos respiratorios es, sin duda alguna, la explicación patogénica comúnmente reportada en los diversos trabajos.

Las presiones máximas bucales son reflejo de la fuerza de los músculos respiratorios e invariablemente resultan disminuidas en forma significativa en los casos estudiados. La presión transdiafragmática máxima, que es la diferencia entre la presión gástrica y esofágica, se encuentra disminuida durante el esfuerzo inspiratorio máximo.<sup>(1, 7, 14, 21, 22)</sup> Sin embargo, suceden varias razones por las cuales dichas explicaciones no alcanzan a satisfacer a los investigadores; los tests volitivos para evaluar la fuerza muscular no tienen la capacidad para diferenciar entre una imposibilidad para activar los músculos respiratorios (neuropatía) y una miopatía intrínseca.<sup>(25)</sup> Algunos autores han utilizado la técnica de estimulación magnética de los nervios frénicos, encontrando una presión transdiafragmática dentro de los parámetros normales. Es decir, frente a una adecuada estimulación diafragmática observaron que la fuerza de los músculos respiratorios era normal, corroborado por una presión transdiafragmática dentro de lo esperado.<sup>(24, 26)</sup>

Datos adicionales de laboratorio, y menos comúnmente de autopsias, generan aún más dudas respecto de la existencia de una verdadera miopatía de los músculos respiratorios, la creatinfosfoquinasa (CPK) y la aldolasa no se encuentran elevadas en estos pacientes, a menos que presenten concomitantemente una miositis; y en un estudio de necropsia, Rubin *et al.*<sup>(16)</sup> no pudieron demostrar inflamación del diafragma, pero sí atrofia y fibrosis del mismo.

Por último, mucho se ha dicho del efecto deletéreo de los esteroides sobre la musculatura diafragmática y la posible asociación entre su utilización y el SPE; sin embargo, varios de los pacientes reportados en la literatura no recibieron previamente esteroides al inicio del cuadro, y más aún se ha recurrido a elevadas dosis de esteroides para el tratamiento de prácticamente todos los casos, haciendo muy poco probable esta teoría.

– **Neuropatía diafragmática:** algunos autores han tratado de explicar la clínica y las alteraciones funcionales respiratorias del SPE como consecuencia del daño de ambos nervios frénicos. Al-Raquim *et al.*<sup>(27)</sup> y Hardy *et al.*<sup>(28)</sup> hallaron en sus respectivos casos de SPE y LES la parálisis de los nervios frénicos que atribuyeron como factor causal de las manifestaciones clínicas. Dichos autores documentaron la anormalidad de los nervios diafragmáticos mediante la utilización de estimulación eléctrica y magnética del cuello. En contraposición a estos hallazgos, otros grupos no pudieron corroborar esta teoría, haciendo poco probable a la neuropatía diafragmática como la única causa del SPE.<sup>(22, 24, 26, 29)</sup>

Existe un caso publicado en la literatura de un paciente con lupus y SPE secundario a la parálisis de los nervios frénicos debido a una neuropatía similar a la neuropatía periférica del LES atribuida a vasculitis de los vasa nervorum.<sup>(30)</sup>

– **Adhesiones:** al menos un 40% de los pacientes con SPE tienen evidencia clínica y radiológica de compromiso pleural (engrosamiento y/o derrame) en forma concomitante y en otro porcentaje, historia de haber padecido pleuritis.<sup>(22)</sup> Gibson *et al.*<sup>(1)</sup> especularon que los episodios previos de pleuritis podrían predisponer al SPE a través de la formación de adhesiones, produciendo posteriormente una disminución y alteración de la movilidad del diafragma. A pesar de ser posible, no todos los pacientes con lupus y SPE padecen de adhesiones pleurales y más aún no toda patología pleural que produzca engrosamiento y adhesiones pleurales en pacientes con/sin lupus conduce invariablemente al SPE.

– **Inflamación pleural y dolor:** como anteriormente comentamos, el dolor torácico pleurítico es un síntoma prominente en el SPE. Ciertos autores en el pasado atribuyeron al dolor pleurítico el ser un factor central en la patogenia de la enfermedad. Especularon que el dolor producido por la inflamación de las hojas pleurales era capaz de inducir la inactivación del diafragma y por dicho motivo ser trascendental en la disfunción diafragmática.<sup>(26)</sup> En estos últimos años autores como Toya *et al.*<sup>(11)</sup> y Souza Neves *et al.*<sup>(18)</sup> han tratado de explicar la patogenia del SPE siguiendo esta teoría, sugiriendo que la inhibición de la movilidad diafragmática se produciría vía un reflejo nocicep-

tivo gatillado por la inflamación pleural y que éste sería el mecanismo preponderante en la patogenia del SPE. Lamentablemente esta especulación teórica no alcanzaría a explicar los múltiples casos de SPE en los cuales el dolor está ausente (35%). Por otro lado, el solo hecho de aliviar el dolor no es suficiente para mejorar o inclusive para resolver el cuadro del SPE.

### Pronóstico

El SPE conlleva cierto grado de morbilidad para los pacientes que lo padecen, siendo la mortalidad extremadamente baja. Globalmente el pronóstico es bueno a corto y largo plazo en las diferentes series y casos reportados, observando que la funcionalidad pulmonar suele estabilizarse o incluso mejorar con el tratamiento inmunosupresor.

Excepcionalmente se ha podido documentar un deterioro progresivo de la función respiratoria a pesar de un adecuado tratamiento que haya llevado a la muerte del paciente.

### Tratamiento

Como consecuencia de la falta de conocimiento de la patogenia y la rareza del SPE, el tratamiento sigue siendo mayormente empírico y controversial en muchos aspectos.

Desafortunadamente, no existe una estrategia de tratamiento estándar y diferentes autores describen alternativas terapéuticas basados en convencimientos personales.

A continuación desarrollaremos las diferentes drogas utilizadas para el manejo del SPE:

– **Esteroides:** la mayoría de los autores han usado inicialmente en el tratamiento del SPE esteroides en diferentes dosis y vías de administración con buenos resultados. Usualmente las dosis iniciales de esteroides varían entre 0,5-1 mg/kg de peso en aquellos casos en que se utilizó la vía oral<sup>(13)</sup> y entre 250-1.000 mg de metilprednisolona en pulsos por vía endovenosa (generalmente uno a tres pulsos).<sup>(12, 27, 31)</sup>

– **Inmunosupresores:** en casos de compromiso severo de la función respiratoria y/o no respuesta adecuada a los esteroides en dosis suficientes, se han utilizado diferentes fármacos inmunosupresores. Entre ellos, la azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato en dosis habituales fueron los más utilizados, con resultados variables.

– **Beta2-agonistas:** Casos aislados sugieren que el uso de beta2-agonistas inhalados podría tener un beneficio adicional en el tratamiento del SPE.<sup>(14, 20)</sup> Estos autores postulan que los agonistas de los receptores beta-2 podrían mejorar la fuerza de los músculos respiratorios y

disminuir la fatiga diafragmática debido a un efecto inotrópico positivo.

– **Teofilina:** algunos reportes de SPE han utilizado teofilina sola o en combinación con esteroides.<sup>(32)</sup> Esta droga presumiblemente tendría un efecto positivo respecto del incremento de la fuerza diafragmática.

– **Biológicos:** recientemente se han publicados dos casos de SPE en pacientes con LES tratados satisfactoriamente con rituximab. Benham *et al.*<sup>(33)</sup> reportaron un paciente con diagnóstico de SPE que recibió inicialmente esteroides con mejoría sintomática, pero con deterioro progresivo de la función respiratoria. Inició rituximab en dos dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal con un intervalo entre dosis de seis semanas con una lenta pero buena respuesta clínica. Toya *et al.*,<sup>(11)</sup> ante la refractariedad de un caso de SPE al tratamiento convencional con esteroides y ciclofosfamida, agregaron rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por cuatro infusiones semanales cada seis meses (total tres ciclos). A los dos años de seguimiento el paciente se encontraba asintomático y con la funcionalidad respiratoria dentro de parámetros normales.

– **Otros:** Un aspecto importante en el manejo de esta patología es el alivio del dolor; por ende, los antiinflamatorios y los analgésicos juegan un rol complementario.

El suplemento con oxígeno debe considerarse cuando existe hipoxemia en reposo y durante el ejercicio; de aquí se desprende la necesidad de realizar la prueba de la caminata de 6 minutos.

Por último, pocos pacientes necesitarán ventilación no invasiva y aún menos asistencia respiratoria mecánica en unidad de terapia intensiva.

La respuesta global al tratamiento es buena, alcanzando la mayoría de los pacientes una mejoría subjetiva en un alto porcentaje. El alivio de los síntomas puede ocurrir a los pocos días o puede demorarse semanas o meses de iniciado el tratamiento.<sup>(14, 27, 32, 34, 35)</sup> El deterioro clínico y la mortalidad son infrecuentes (2%).<sup>(16, 36)</sup>

### Conclusiones

El SPE es una entidad rara que suele afectar a pacientes con enfermedades autoinmunes y particularmente con LES. Su etiología y patogenia permanecen oscuras, y por el momento no parece haber un perfil de anticuerpos característicos que nos pueda ayudar a predecir qué subgrupo de pacientes con LES desarrollarán este síndrome.

Su baja frecuencia clínica y el escaso conocimiento del mecanismo de enfermedad hacen, por un lado, que el tratamiento sea empírico, y por otro lado, extremadamente difícil la realización de estudios terapéuticos controlados.

El pronóstico a largo plazo es bueno, pero no debemos

olvidar que suele causar síntomas incapacitantes y en ciertos casos cuadros graves con riesgo de vida.

**Conflictos de interés:** ninguno de los presentes autores muestra conflicto de interés en relación al tema tratado en la presentación.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gibson CJ, Edmonds JP, Hughes GR. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1977; 63:926-932.
2. Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998; 19:641-65.
3. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP. Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:159-193.
4. Pego-Reigosa JM, Madeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2009; 23:469-80.
5. Ropes MW. *Systemic Lupus Erythematosus*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1976.
6. Hoffbrand BI, Beck ER. "Unexplained" dyspnoea and shrinking lungs in systemic lupus erythematosus. *BMJ* 1965; 1:1273-77.
7. Martens J, Demedts M, Vanmeenen MT, et al. Respiratory muscle dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Chest* 1983; 84:170-75.
8. Karim MY, Miranda LC, Colin MT, et al. Presentation and prognosis of the Shrinking Lung Syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:289-298.
9. Stevens WM, Burdon JG, Clemens LE, et al. The "shrinking lungs syndrome" –an infrequently recognised feature of systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Med* 1990; 20:67-70.
10. Bertoli AM, Vila LM, Apte M, et al. Systemic Lupus Erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA XLVIII: factors predictive of pulmonary damage. *Lupus* 2007; 16:410-7.
11. Toya SP, Tzelepis GE. Association of the Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus with pleurisy: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 39:30-37.
12. Ernest D, Leung A. Ventilatory failure in shrinking lung syndrome is associated with reduced chest compliance. *Internal Med Journal* 2010; 40:66-79.
13. Warrington KJ, Moder KG, Brutinel WM. The Shrinking Lungs Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:467-72.
14. Thompson PJ, Dhilon DP, Ledingham J, et al. Shrinking lungs, diaphragmatic dysfunction, and systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:926-928.
15. Soubrier M, Dubost JJ, Piette JC, et al. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: a report of three cases. *Rev Rheum Engl Ed* 1995; 62:395-398.
16. Rubin LA, Urowitz MB. Shrinking lung syndrome in SLE – a clinical pathologic study. *J Rheumatol* 1983; 71:429-39.
17. Ishii M, Uda H, Yamagami T, et al. Possible association of "shrinking lung" and anti-Ro/SSA antibody. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2612-2613.
18. Souza Neves F, Otto da Silva TH, Paviani G. Reinforcing a medical hypothesis with a new question: is there subgroup of shrinking lung syndrome that is induced by pleurisy in systemic lupus erythematosus and is this subgroup marked by anti-Ro/SSA? *Clin Rheumatol* 2010; 29:777-779.
19. Walz-Leblanc BA, Urowitz MB, Gladman DD, et al. The "shrinking lungs syndrome" in systemic lupus erythematosus – improvement with corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 1992; 19:1970-1972.
20. Muñoz-Rodríguez FJ, Font J, Badia JR, et al. Shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus: improvement with inhaled beta-agonist therapy. *Lupus* 1997; 6:412-414.
21. Iacobelli S, Moreno R, Massardo L, et al. Inspiratory muscle dysfunction and unexplained dyspnea in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28:781-788.
22. Wilcox PG, Stein HB, Clarke SD, et al. Phrenic nerve function in patients with diaphragmatic weakness and systemic lupus erythematosus. *Chest* 1988; 93:352-358.
23. De Troyer A, Estenne M. Limitations of measurement of transdiaphragmatic pressure in detecting diaphragmatic weakness. *Thorax* 1981; 36:169-174.
24. Laroche CM, Mulvey DA, Hawkins PN, et al. Diaphragm strength in the shrinking lung syndrome of systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1989; 71:429-439.
25. Steier J, Kaul S, Seymour J, et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax* 2007; 62:975-980.
26. Hawkins P, Davison AG, Dasgupta B, et al. Diaphragm strength in acute systemic lupus erythematosus in a patient with paradoxical abdominal motion and reduced lung volumes. *Thorax* 2001; 56:329-330.
27. Al-Raqum HA, Uppal SM, Al-Mutairy M, et al. Shrinking lung syndrome as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus in a female Kuwaiti. *Clin Rheumatol* 2006; 25:412-414.
28. Hardy K, Herry I, Attali V, et al. Bilateral phrenic paralysis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2001; 119:1274-1277.
29. Branger S, Schleinitz N, Gayet S, et al. Shrinking lung syndrome and systemic auto-immune disease. *Rev Med Intern* 2004; 25:83-90.
30. Oud KYM, Bresser P, ten Berge RJM, et al. The shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: improvement with corticosteroid therapy. *Lupus* 2005; 14:959-963.
31. Vilaplana-García R, Trujillo-Santos AJ, Vera-Méndez FJ. Shrinking lung syndrome: A rare manifestation of systemic lupus erythematosus. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(6):341-342.
32. Van Veen S, Peeters AJ, Sterk PJ, et al. The "Shrinking lung syndrome" in SLE, treatment with theophylline. *Clin Rheumatol* 1992; 19:1970-1972.
33. Benham H, Garske L, Vecchio P, et al. Successful treatment of shrinking lung syndrome with rituximab in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2010; 16(2):68-70.
34. Ferguson PJ, Weinberger M. Shrinking lung syndrome in a 14-year-old boy with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:194-197.
35. Singh R, Huang W, Menon Y, et al. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *J Clin Rheumatol* 2002; 8:340-345.
36. Elkayam O, Segal R, Caspi D. Restrictive lung disease due to diaphragmatic dysfunction in systemic lupus erythematosus. Two case reports. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:267-269.