

Evolución de la función pulmonar en la enfermedad intersticial pulmonar asociada a esclerodermia tratada con ciclofosfamida: Análisis retrospectivo de una serie de casos en un hospital universitario

Correspondencia:

Juan Ignacio Enghelmayer
Domicilio Postal: Uriarte 2344, 1°A, CABA. CP 1425
Teléfono: 11-5-259-1667
E-mail: jiedsn@gmail.com

Recibido: 04.03.2014
Aceptado: 06.10.2014

Autores: Juan Ignacio Enghelmayer, Vanina Giovini, Silvana Acuña, Cora Gabriela Legarreta, Soledad Altube, Federico Craviotto, Erika Cuenca

Hospital de Clínicas "José de San Martín" - UBA - Buenos Aires

Resumen

Introducción: La ciclofosfamida (CYC) es utilizada frecuentemente para el tratamiento de la Intersticiopatía asociada a Esclerodermia (ES-EPID), a pesar de su limitada eficacia. El objetivo primario fue evaluar cambios en la función pulmonar en pacientes tratados con CYC en ES-EPID.

Métodos: Se estudiaron retrospectivamente 24 pacientes con ES-EPID que asistieron al consultorio de neumonología del Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentina. De los 24 pacientes, 18 tenían ES-EPID extensa, definida como extensión mayor 30% en Tomografía computada o Capacidad vital forzada (FVC) menor 70%, y de éstos, 12 fueron tratados con CYC, mientras que los 6 pacientes con enfermedad limitada no recibieron tratamiento. Se recabaron datos de FVC y Difusión de monóxido de carbono (DLCO) pre y post tratamiento.

Resultados: Entre los 12 pacientes incluidos, la FVC (litros) pre tratamiento fue de 2.25 ± 0.51 , ($75.6 \pm 15.3\%$ del predicho), mientras que luego de una mediana de 9 meses era de 2.14 ± 0.50 ; ($71.9 \pm 14.1\%$) ($p: 0.17$). Se encontró además, un descenso no significativo de la DLCO (ml/mmHg/min) luego del tratamiento, descendiendo de 9.03 ± 1.68 , a 8.39 ± 1.31 ($p: 0.29$).

Conclusión: El tratamiento con CYC de ES-EPID extensa no se asoció con mejoría significativa, aunque sí con estabilidad de la función pulmonar tras una mediana de 9 meses de tratamiento.

Palabras clave: Esclerodermia, Enfermedad Intersticial Pulmonar, Ciclofosfamida, Tratamiento Inmunosupresor

Abstract

Evolution of Pulmonary Function in Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease Treated with Cyclophosphamide: Retrospective Study of a Case Series in a School Hospital

Introduction: In spite of its limited efficacy, cyclophosphamide (CYC) is frequently used to treat scleroderma-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). The primary objective of this study was to evaluate changes in pulmonary function in SSc-ILD patients treated with CYC.

Materials and Methods: 24 SSc-ILD outpatients from the Pneumology Department of the Hospital de Clínicas in Buenos Aires, Argentina were studied retrospectively. Out of the 24 patients, 18 had extensive SSc-ILD, defined as disease extent on CT greater than 30% or FCV less than 70%; 12 of them were treated with CYC while the remaining

6 with limited disease did not receive treatment. Forced vital capacity (FVC) and carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) data were collected both before and after treatment.

Results: Among the 12 patients included, the FVC before and after the 9 month treatment was 2.25 ± 0.51 (75.6 \pm 15.3% of the predicted value) and 2.14 ± 0.50 ; (71.9 \pm 14.1%) (p: 0.17) respectively. In addition, a non-significant decrease in DLCO (ml/mmHg/min) was found after treatment (from 9.03 ± 1.68 to 8.39 ± 1.31 (p: 0.29)).

Conclusion: Although the 9 month treatment of extensive SSc-ILD with CYC did not show significant improvement, pulmonary function was stabilized.

Key words: Interstitial lung disease, scleroderma, cyclophosphamide, immunosuppressive agents

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por inflamación y fibrosis de la piel, anomalías vasculares, y la participación de varios órganos, incluidos el sistema renal, el tracto gastrointestinal, el aparato respiratorio y el sistema cardiovascular^{1,2}. Los criterios de clasificación de la enfermedad han sido revisados y actualizados recientemente³. La ES se divide en dos subtipos de enfermedad: limitada y difusa según la extensión de piel comprometida. En la variante limitada (ESlc), los cambios en la piel se limitan a las zonas distales de los codos y las rodillas y las regiones superiores a las clavículas. La esclerosis cutánea difusa (ESdc) es progresiva, tiene afectación de la piel proximal a las rodillas y los codos, incluyendo el tronco, y se asocia con el desarrollo de crisis renal, miocardiopatía y fibrosis pulmonar¹. Otros hallazgos clínicos incluyen fenómeno de Raynaud, e hipertensión arterial pulmonar (HTP), pudiendo estos últimos desarrollarse en ambos subtipos.

La enfermedad intersticial difusa (EPID) asociada, o que aparece en el contexto de la esclerodermia (ES-EPID) es clínicamente evidente hasta en 40% de los pacientes.

La enfermedad intersticial es la más frecuente de las formas de compromiso pulmonar y ha adquirido creciente interés en la medida en que, debido al mejor manejo de las complicaciones renales en la esclerodermia, la mortalidad asociada a enfermedad pulmonar ha sobrepasado a la asociada al compromiso renal⁴. A diferencia de lo que ocurre en las Neumonías intersticiales idiopáticas, el subtipo histológico de fibrosis, no parece jugar un rol pronóstico en la ES-EPID⁵.

La utilidad de la función pulmonar tanto para el diagnóstico, como para la estadificación y segui-

miento de la ES-EPID, está muy bien establecida. La disminución de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) es un hallazgo frecuente, que al mismo tiempo está asociada con la presencia de compromiso intersticial en la tomografía computada de alta resolución (TACAR)⁶. La mortalidad se relaciona con la extensión de la enfermedad, definida por los valores iniciales de capacidad vital forzada (FVC), DLCO, y la tasa de declinación de los mismos^{5,7,8}. Asimismo, la pérdida de función pulmonar en el tiempo medida en términos de FVC, sumado a la extensión de fibrosis en la TACAR, parecerían ser los dos factores pronósticos más importantes^{8,9}.

El tratamiento de la ES-EPID no está del todo bien establecido. Dado que a menudo los pacientes consultan con una ES-EPID limitada, no todos los pacientes necesitan tratamiento, al menos desde el inicio. La decisión de tratar, a menudo depende de cuan afectado está el enfermo por la EPID, de si ésta es progresiva, y del contexto clínico general del paciente, así como de la presencia de comorbilidades. La evaluación cuidadosa del grado de extensión tomográfica del compromiso intersticial, así como la magnitud del deterioro funcional (FVC) debe ser tenida en cuenta a la hora de iniciar la terapia^{8,9}.

Los esteroides han sido usados históricamente, sin evidencia sobre su real utilidad y con un documentado riesgo de desencadenar la temida crisis renal cuando se prescriben en altas dosis¹⁰.

La ciclofosfamida (CYC) tiene un soporte más robusto desde la medicina basada en la evidencia, con un efecto modesto sobre la FVC, la disnea, el engrosamiento cutáneo, pero dichos resultados se pierden más allá de los 18-24 meses posteriores a la terapéutica¹¹⁻¹⁷. En los últimos 10 años, se publicaron 2 estudios prospectivos, randomizados, controlados con placebo con CYC en ES-EPID. El

primero de ellos, el Scleroderma Lung Study (SLS), fue un ensayo clínico multicéntrico, realizado en 13 sitios, doble ciego, controlado con placebo con CYC oral a 1 año en pacientes con ES-EPID activa y sintomática¹⁴. Sus resultados mostraron un pequeño pero significativo efecto positivo sobre la FVC, así como mejoría de la disnea y el endurecimiento cutáneo.

Un segundo estudio, llamado Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST), utilizó CYC intravenosa por 6 meses, seguida de Azatioprina (AZA)¹⁵. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la FVC, DLCO; grado de fibrosis en la TACAR ni puntajes de disnea, aunque hubo una tendencia hacia una mejora de la FVC, que no fue estadísticamente significativa.

Un reciente meta-análisis de los efectos de la CYC sobre la función pulmonar en la ES-EPID, no encontró una mejoría significativa con el tratamiento¹⁶.

El objetivo primario del presente estudio fue evaluar retrospectivamente los cambios en la función pulmonar, (medidos en términos de FVC y DLCO), en un grupo de pacientes con ES-EPID extensa, tratada con CYC.

Los objetivos secundarios incluyeron por una lado, comparar la FVC y DLCO pre y post tratamiento en un grupo de 18 pacientes que recibió cualquier terapia inmunosupresora (dentro de los cuales estaban los 12 pacientes tratados con CYC), y por otro lado, contrastar los cambios en la FVC entre los pacientes con ES-EPID tratados con CYC versus los no tratados.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo, de todos los pacientes con ES que asistieron al consultorio de Enfermedades intersticiales de la División Neumonología del Hospital de Clínicas "José de San Martín" de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, entre Enero de 2008 y Diciembre de 2013. Se identificaron 41 pacientes que cumplían los criterios de clasificación para ES del Colegio Americano de Reumatología durante el periodo mencionado. De este grupo, 31/41 (75,6%) tenían EPID. A su vez, 7 pacientes fueron excluidos por tener HTP concomitante (2 por Ecocardiograma doppler y 5 por cateterismo cardiaco derecho). Finalmente, 24 pacientes fueron incluidos en el análisis (la totalidad de los cuales tenían Eco car-

diograma doppler sin signos directos ni indirectos de aumento de la presión sistólica en la arteria pulmonar). (Figura 1)

A los enfermos con ES-EPID se les había iniciado tratamiento inmunosupresor cuando tenían evidencia de enfermedad intersticial extensa (definida como extensión mayor 30% en la TACAR o FVC menor 70%) tal como han propuesto Goh y col⁹. A los pacientes con ES-EPID con enfermedad leve o limitada, se los seguía en el tiempo sin terapia inmunosupresora.

Todos los pacientes tenían al menos una TACAR al momento del diagnóstico y se les había practicado estudios de función pulmonar (espirometría y DLCO corregida según el nivel de hemoglobina) antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y entre los 6 y los 12 meses posteriores al inicio del mismo (Mediana: 9 meses, rango intercuartílico: 3).

Los exámenes de función pulmonar, fueron realizados con equipo MedGraphics-Breeze Suite 6.4.1 y según las normativas de ATS/ERS. Los valores predichos para las variables espirométricas fueron los de NHANES III¹⁸. Las mediciones de DLCO fueron realizadas mediante la técnica de "single breath".

Análisis estadísticos

El análisis de comparación de las medias de FVC y DLCO como valores absolutos y porcentuales,

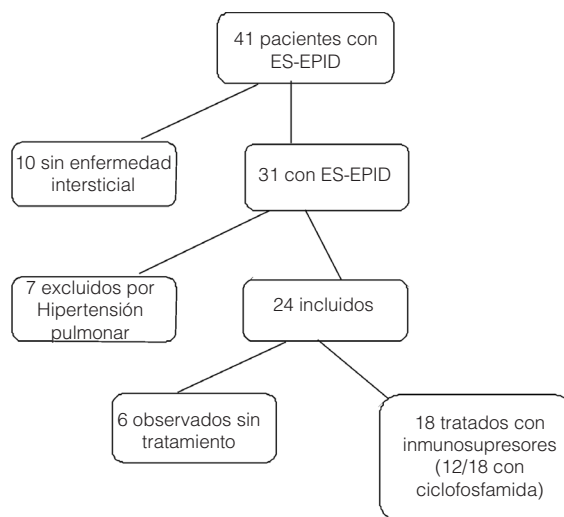


Figura 1. Perfil del estudio. De los 24 pacientes finalmente incluidos, solo 18 recibieron tratamiento inmunosupresor, y de éstos, únicamente 12 recibieron ciclofosfamida sola, o en combinación con otros agentes inmunosupresores (HTP: hipertensión pulmonar)

antes y después del tratamiento inmunosupresor, se realizó con test de Student “apareado” para variables continuas utilizando el software GraphPad- Prism 6. Se tomó como diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$. Los datos estadísticos se expresaron como medianas con sus correspondientes rangos intercuartílicos (Q_3-Q_1) y como medias más/menos un desvío standard, según correspondiera en cada caso.

Resultados:

Entre los 24 pacientes analizados, 18 tenían Es-EPID extensa y fueron tratados con 1 o más de los siguientes inmunosupresores: corticoides (CTS), AZA o CYC (Tabla 1). Doce de estos 18 pacientes, fueron tratados con CYC e incluidos para el análisis

del objetivo primario (10 en pulsos mensuales de CYC durante 6 meses o vía oral en 2 casos), sola o en combinación con CTC y AZA (Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3). En cambio, 6/24 fueron observados sin tratamiento inmunosupresor alguno, por tener ES-EPID limitada y no cumplir con los criterios de inicio de la terapéutica, a criterio de los médicos tratantes, siguiendo a Goh y col⁹ (Tabla 4).

En 2 pacientes tratados con CYC, había más de una medición e FVC y DLCO en el primer año posterior al inicio del tratamiento, y en ambos casos se tomó el valor más alejado en el tiempo con respecto inicio de la terapéutica con CYC.

Las tomografías fueron evaluadas por un radiólogo con experiencia en patología intersticial pulmonar, y se categorizaron según patrón intersticial presente, UIP vs NSIP, y extensión del mismo (mayor o menor al 30%) (Tabla 5).

TABLA 1. Medicamentos inmunosupresores, dosis y duración recibida por cada uno de los pacientes del estudio tratados (N = 18)

N	Drogas recibidas	Dosis y duración
10 pacientes	Ciclofosfamida	En 6 pulsos mensuales de 1 gramo
	Azatioprina	La iniciaban luego de la CYC en dosis de 2,5 miligramos/kilo/día, duración total 18 meses.
	Meprednisona	10 miligramos/día durante 24 meses.
2 pacientes	Ciclofosfamida	2 miligramos/kilo/día vía oral durante 1 año.
6 pacientes	Meprednisona	1 miligramo/kilo/día durante 3 semanas con rápido descenso hasta 10 miligramos/día en un período de 8 semanas, para una duración total de 24 meses.
	Azatioprina	2,5 miligramos/kilo/día durante 24 meses.
Total= 18 pacientes		

TABLA 2. Características demográficas y funcionales del subgrupo de 18 pacientes tratados con distintos tipos de inmunosupresores (incluye, corticoides, azatioprina y los 12 pacientes tratados con Coclofosfamida

N = 18	Mediana/Rango intercuartil	Media/Desvío standard
Edad		55/10.52
Sexo(H:M)	0:18	
FVC (litros)	2.39/1.06	2.38/0.67
FVC (% predicho)		79.9/16.4
DLCO (ml/mmHg/min)	11.54/2.53	12.52/1.08
DLCO (% predicho)		46.59/9.81

Con respecto al objetivo primario, se observó una caída no significativa de la FVC y de la DLCO tras una mediana de 9 meses posterior al inicio de la terapia, en el grupo tratado con CYC. Al analizar la serie de pacientes tratados con dicho fármaco (n=12), objetivamos que la FVC (en litros) pre tratamiento fue de 2.25 ± 0.51 , los cual representa $75.6 \pm 15.3\%$ del predicho, mientras que tras una mediana de 9 meses post tratamiento, la FVC era de 2.14 ± 0.50 ; $71.9 \pm 14.1\%$ (p: 0.17).

Se encontró además, en el grupo de CYC, un descenso no significativo de la DLCO (expresada

en ml/mmHg/min), la cual descendió de 9.03 ± 1.68 (33.49% del predicho), a 8.39 ± 1.31 (31.11% del predicho) (p: 0.29), tras una mediana de 9 meses de tratamiento. (Ver Tabla 6).

Dentro de los objetivos secundarios, cuando se analizó el grupo de inmunosupresión como un todo (pacientes que recibieron cualquier tipo de terapia incluyendo CTS y AZA y/o CYC), se observó al igual que antes, un descenso no significativo tanto de la FVC como de la DLCO. La FVC (en litros) pre tratamiento fue de 2.38 ± 0.67 , los cual representa $79.9 \pm 16.4\%$ del predicho y, luego de luego de

TABLA 3. Características demográficas y funcionales del subgrupo de 12 pacientes, tratados con Ciclofosfamida, el cual fue objeto de análisis para el objetivo primario del presente trabajo

N = 12	Mediana/Rango intercuartil	Media/Desvío standard
Edad		56/9.87
Sexo (H:M)	0:18	
FVC (litros)	2.29/1.18	2,25/0,51
FVC (% predicho)		75.6/15.3
DLCO(ml/mmHg/min)	9.41/2.93	9.03/1.68
DLCO (% predicho)		33.49/9.78

TABLA 4. Características demográficas y funcionales del subgrupo de 6 pacientes, con enfermedad pulmonar intersticial limitada asociada a Esclerodermia, que no recibió tratamiento inmunosupresor alguno

N = 6	Mediana/Rango intercuartil	Media/Desvío standard
Edad		59/7.38
Sexo (H:M)	1 : 5	
FVC (litros)	2.94/0.58	3.06/0.28

TABLA 5. Enfermedad intersticial asociada a Esclerodermia: Patrón intersticial en la TACAR y motivo de inicio de la terapia inmusupresora en cada uno de los 3 grupos del estudio

Grupos	Patrón en TACAR	Motivo inicio tratamiento
Grupo de 18 pacientes tratados CYC/CTS/AZA	14 pacientes con patrón NSIP	13 por extensión en la TACAR
	4 pacientes con patrón UIP	5 por deterioro de la FVC
Grupo de 12 pacientes tratados con CYC	10 pacientes con patrón NSIP	8 por extensión en la TACAR
		4 por deterioro de la FVC
	2 pacientes con patrón UIP	
Grupo de 6 pacientes con enfermedad limitada sin indicación de tratamiento.	6 pacientes patrón NSIP	No aplica. Este grupo tenía extensión leve del compromiso intersticial en la TACAR.
Total = 24		No recibieron tratamiento.

TABLA 6. Comparación de la FVC y la DLCO antes y después del tratamiento en el subgrupo de pacientes tratados con Ciclofosfamida (N =12). Valores expresados como medias \pm desvíos standard

	Pre tratamiento	Post tratamiento	P
FVC (litros)	2,25 \pm 0,51	2,14 \pm 0.50	0.17
DLCO (ml/mmHg/min)	9.03 \pm 1.68	8.39 \pm 1.31	0.29

TABLA 7. Comparación de la FVC y la DLCO antes y después del tratamiento en el subgrupo de pacientes tratados con cualquier inmunosupresor, incluyendo corticoides y/o azatioprina y/o ciclofosfamida (N = 18). Valores expresados como medias \pm desvíos standard

	Pre tratamiento	Post tratamiento	P
FVC (litros)	2,38 \pm 0,67	2,26 \pm 0.51	0.38
DLCO (ml/mmHg/min)	12.52 \pm 1.08	11.78 \pm 1.30	0.66

TABLA 8. Comparación en la caída de la FVC entre el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada, que no recibieron tratamiento alguno, tras una mediana de 9 meses luego de la primer consulta (N= 6), en realacion al subgrupo tratado con CYC luego de una mediana de 9 meses tras iniciado el tratamiento (N =12). * Valores expresados como litros \pm desvíos standard

	Subgrupo de enfermedad limitada no tratada (N = 6)	Grupo de enfermedad extensa tratada con ciclofosfamida (N=12)	p
Caída de la FVC tras una mediana de 9 meses (*)	Inicial 3.06 \pm 0.28 Tras mediana de 9 meses 3.01 \pm 0.26	Pre tratamiento 2.25 \pm 0.51 Tras mediana de 9 meses 2.14 \pm 0.50	0.04

una mediana de 9 meses de comenzada la terapia inmunosupresora fue de 2.26 \pm 0.51; 76.4 \pm 15.2% (p: 0.38). En cuanto a la DLCO, la variación fue de 12.52 \pm 1.08 (46.59% del predicho), a 11.78 \pm 1.30 (43.83% del predicho), respectivamente (p: 0.66). (Ver tabla 7)

El último objetivo secundario, incluía comparar la variación de la FVC entre los pacientes con ES-EPID tratados con CYC versus los no tratados. En este caso, se observó que la caída de la FVC en los pacientes con ES-EPID que recibieron tratamiento con CYC (n = 12), fue significativamente mayor que el descenso de la FVC en los pacientes que no recibieron tratamiento alguno, y solo fueron monitoreados (n = 6). En el grupo de CYC la FVC descendió de 2.25 a 2.14 litros tras una mediana de 9 meses post inicio de tratamiento, mientras que en el grupo no tratado la FVC cambió de 3.06 a 3.01 litros; (p = 0.04) (Tabla 8).

Discusión

La decisión sobre a cuales pacientes y en qué momento iniciar tratamiento inmunosupresor en la ES-EPID no es una tarea fácil. El tratamiento en general se reserva para los pacientes con enfermedad extensa y progresiva. Los efectos que deben esperarse del mismo son una estabilización del cuadro, más que la reversión de la patología. La prevención de la progresión en la ES-EPID debe ser visto como un éxito terapéutico^{8,9,19,20}. Muchos pacientes consultan por primera vez con extenso compromiso tomográfico y amplio deterioro funcional, y es en estos enfermos especialmente, en los que una estabilización clínica es un logro.

Actualmente, hay consenso en que la extensión radiológica sumada a la caída de la FVC deben ser los 2 parámetros utilizados a la hora de indicar tratamiento para la ES-EPID, y precisamente

fueron esos indicadores los que utilizamos en los pacientes incluidos en el presente trabajo^{9,20}.

En nuestro estudio, dentro de la muestra tratada con CYC, los pacientes tenían de manera basal, antes de iniciar tratamiento con CYC, un deterioro leve a moderado de la FVC y una caída severa de la DLCO, habiéndoseles descartado a los pacientes la presencia concomitante de HTP. Esto es algo que se ve frecuentemente en la práctica, y está dado porque el descenso de la DLCO es más precoz que el de la FVC y no es raro ver enfermos con espirometría normal, daño radiológico muy limitado y caídas leves a moderadas de la DLCO como signo precoz de EPID en pacientes con ES. A demás, este hallazgo, coincide con las cohortes de otros trabajos con gran número de enfermos¹⁵.

En el presente trabajo, retrospectivo, encontramos una caída no significativa tanto de la FVC como de la DLCO tras una mediana de 9 meses post inicio de tratamiento con CYC en una cohorte de paciente con ES-EPID extensa, con indicación de tratamiento inmunosupresor. En principio, estos hallazgos son concordantes con los ensayos clínicos prospectivos con CYC, dado que tanto el SLS como el FAST, tuvieron caída de la DLCO post tratamiento, mientras que el FAST no mostró efectos significativos sobre la FVC. Las características de nuestro ensayo, que es retrospectivo y sin grupo control, no permiten evaluar el verdadero impacto de la CYC sobre la función pulmonar.

Asimismo, se objetivó una caída significativamente mayor de la FVC en los pacientes con ES-EPID que recibieron tratamiento con CYC con respecto al grupo monitoreado en el tiempo, sin tratamiento inmunosupresor de ninguna índole. Este dato tampoco debería resultarnos extraño, y se explica porque los pacientes con enfermedad leve, y sin indicación de tratamiento inmunosupresor, tiene un curso más benigno; este hecho ha sido bien documentado⁹.

Es importante remarcar, que dado el diseño del presente estudio, no se pudieron recabar datos sobre toxicidad y efectos adversos de la CYC en el grupo tratado, lo cual hubiera resultado de gran interés práctico.

La muerte prematura por ES-EPID es relativamente rara, con una sobrevida estimada a 5 años del 85%²¹. En cambio, la enfermedad pulmonar restrictiva severa (definida como FVC < 50% del predicho), que según se ha reportado ocurre en un 13% de los pacientes, se asocia con una declinación

más progresiva de la función pulmonar dentro de los primeros 2 años de la enfermedad²²⁻²³. Creemos que en nuestra cohorte, están representados estos dos extremos de la ES-EPID, uno con compromiso extenso y progresivo más allá del tratamiento inmunosupresor instaurado, y por otro lado, los pacientes con enfermedad leve, "más benigna", con estabilidad clínica y funcional sin tratamiento alguno (Tabla 8). Sin embargo debemos tener en cuenta que, dado el pequeño número de pacientes evaluados no podemos hacer inferencias en cuanto a la efectividad terapéutica de la CYC.

Este estudio tiene varias limitaciones: es una serie de casos retrospectivos, con un pequeño número de pacientes. No hubo grupo control. Además, la muestra es muy heterogénea, con un amplio rango de valores de FVC y DLCO dentro de cada uno de los 3 subgrupos evaluados (gran heterogeneidad intragrupo). Se trataron los pacientes con enfermedad extensa, pero la ausencia de grupo control impide evaluar el real impacto de la CYC sobre la ES-EPID. En ese mismo sentido, se debe remarcar el escaso poder estadístico de la comparación entre un grupo tratado con CYC y un grupo no tratado, y por lo tanto la imposibilidad de intentar brindar conclusiones en cuanto a eficacia de la terapéutica en cuestión, hecho que además no es el objetivo del presente trabajo. Sin embargo, nuestros hallazgos sobre la evolución de la FVC y DLCO en los pacientes tratados, son concordantes con los ensayos clínicos con CYC de mayor calidad en Esclerodermia.

Conclusiones

En nuestra serie de pacientes, el tratamiento con CYC de la ES-EPID extensa, no se asoció con mejoría significativa de la función pulmonar (en términos de FVC y DLCO) luego de una mediana de tiempo de 9 meses post inicio tratamiento. Sí hubo estabilidad funcional durante el período estudiado. En esta cohorte, el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada, tuvo estabilidad de la función pulmonar en el mismo lapso de tiempo sin tratamiento alguno.

Conflictos de interés: JIE declara haber recibido financiamiento para viajar a Congresos Internacionales de la especialidad por parte de los laboratorios Novartis y Montpellier, en los años 2012, 2013 y 2014. Asimismo, realiza tareas de consultoría y asesoría externas para el laboratorio Novartis, con el cual no posee ningún tipo de vínculo laboral formal. El resto de los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Gabrielli EVA. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009 Jan 1; 360(19): 1989-2003.
2. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest.* 2013 Mar;143(3): 814-24.
3. Hoogen F van den, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(11): 1747-55.
4. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul; 66(7): 940-4.
5. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby T V, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jun 15; 165(12): 1581-6.
6. Quadrelli S, Ciallella L, Catalán Pellet AC, Molinari L, Salvado A, Auad C, et al. Compromiso pulmonar en esclerosis sistémica. *Med (Buenos Aires). Fundación Revista Medicina (Buenos Aires);* 67(5): 429-35.
7. Park JH, Kim DS, Park I-N, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Apr 1; 175(7): 705-11.
8. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012 Aug 18; 380 (9842): 689-98.
9. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 1; 177(11): 1248-54.
10. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41 (9): 1613-9.
11. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 1994 May; 37(5): 729-35.
12. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 1993 May; 20(5): 838-44.
13. Steen VD, Lanz JK, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum.* 1994 Sep; 37(9): 1290-6.
14. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22; 354(25): 2655-66.
15. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec; 54(12): 3962-70.
16. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(5): R124.
17. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Nov 15; 176(10): 1026-34.
18. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005 Nov; 26(5): 948-68.
19. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Goh NSL, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013 Apr; 40(4): 435-46.
20. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009 May; 68(5): 620-8.
21. Wells A U, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor a J, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Jun; 149(6): 1583-90.
22. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994 Aug; 37(9): 1283-9.
23. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013 Mar 1; 22(127): 6-19.

Evolution of Pulmonary Function in Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease Treated With Cyclophosphamide: Retrospective Study of a Case Series in a School Hospital

Authors: Juan Ignacio Enghelmayer, Vanina Giovini, Silvana Acuña, Cora Gabriela Legarreta, Soledad Altube, Federico Craviotto, Erika Cuenca.

¹Hospital de Clínicas "José de San Martín" – UBA- Buenos Aires, Argentina

Correspondence to:

Juan Ignacio Enghelmayer
Address: Uriarte 2344, 1°A, CABA, CP 1425.
Tel.: 11-5-259-1667
E-mail: jiedsn@gmail.com

Received: 03.04.2014

Accepted: 10.06.2014

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease which causes skin inflammation and fibrosis, vascular abnormalities and problems in the renal, digestive, respiratory and cardiovascular systems^{1, 2}. Classification criteria for this disease have been recently revised and updated³. SSc is divided into two subtypes: limited and diffuse, according to the pattern of skin involvement. In limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc), skin changes are limited to the distal areas of the elbows and knees, and areas superior to the clavicles. Diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc) is a progressive disease that affects the skin proximal to the knees and elbows, including the trunk, and is associated to renal crisis, myocardopathy, and pulmonary fibrosis¹. Other clinical signs include Raynaud's phenomenon and pulmonary arterial hypertension (PAH), which may occur in both SSc subtypes.

Up to 40% of ILD patients show clinical evidence of SSc-ILD. ILD is the most frequent type of pulmonary involvement. It has received special attention because, since the improvement in the management of SSc-related renal complications, there have been more pulmonary-related deaths than renal-related deaths⁴. Unlike idiopathic interstitial pneumonias, the histologic subset of fibrosis does not seem to play a prognostic role in SSc-ILD⁵.

The usefulness of pulmonary function tests for diagnosis, staging and follow-up of SSc-ILD is very well established. The DLCO decrease is a frequent finding, usually associated with presence of interstitial involvement in HRCT⁶. Mortality is related to disease extension, defined by FCV and DLCO initial values, and their rates of decline^{5, 7, 8}. Also,

loss of pulmonary function over time determined by FVC and the extent of fibrosis in HRCT seem to be the most important prognostic factors^{8, 9}.

SSc-ILD treatment is not completely well established. It is not necessary at least at the beginning since patients usually present with limited SSc-ILD. The decision to treat depends on how affected the patient is by ILD, if it is progressive, the general clinical context and the presence of comorbidities. It is important to evaluate the extent of interstitial involvement on HRCT and the functional impairment (FVC) when initiating therapy^{8, 9}.

Historically, steroids have been used despite the lack of evidence of their actual usefulness and the documented risk that they may trigger renal crisis if prescribed at high doses¹⁰.

According to evidence-based medicine, cyclophosphamide (CYC) has a more solid background. It has a modest effect on FVC, dyspnea, and skin thickening, but those effects wane 18-24 months after therapy¹¹⁻¹⁷.

In the last ten years, two prospective, randomized, placebo-controlled trials of CYC in SSc-ILD have been published. The first, the Scleroderma Lung Study (SLS) was a multicenter (13 sites), double-blind, placebo-controlled trial of 1 year oral CYC in patients with active and symptomatic SSc-ILD¹⁴. The results showed a small but significant positive effect as well as improvement in dyspnea and skin thickening.

A second study called Fibrosing Alveolitis In Scleroderma Trial (FAST) used intravenous CYC for six months followed by azathioprine (AZA)¹⁵. No statistically significant differences were observed in FVC, DLCO, degree of fibrosis

on HRCT or dyspnea scores. There was a non-significant trend of improvement in FVC.

A recent meta-analysis on the effects of CYC on pulmonary function in SSc-ILD found no significant improvement with the treatment¹⁶.

The primary outcome of this study was to retrospectively assess pulmonary function changes (measured in terms of FVC and DLCO) in a group of patients with extensive SSc-ILD treated with CYC.

Secondary outcome were both to compare pre and post treatment values of FVC and DLCO in a group of 18 patients who received any kind of immunosuppressive treatment (among whom were the 12 patients treated with CYC) and to contrast FVC changes among SSc-ILD patients treated with CYC versus those not treated.

Materials and methods

A retrospective analysis was conducted on all SSc patients who visited the out-patients' office of Interstitial Disease of the Pneumology Department at Hospital de Clínicas "José de San Martín" of University of Buenos Aires (UBA), Argentina, between January 2008 and December 2013. Forty one patients met the classification criteria of the American College of Rheumatology. Out of this group, 31/41 (75.6%) had ILD. 7 patients were excluded from the analysis due to concomitant PAH (2 by Doppler echocardiogram and 5 by right heart catheterization). Finally, 24 patients were included in the analysis (all had Doppler echocardiogram without direct or indirect signs of increase in the pulmonary artery systolic pressure). **Figure 1**.

Immunosuppressive treatment was administered to SSc-ILD patients with evidence of extensive interstitial disease (defined as extent on CT greater than 30% or FCV less than 70%) as proposed by Goh et al⁹. Patients with mild or limited SSc-ILD were followed up over time without immunosuppressive therapy.

All patients had at least one HRCT scan at the time of diagnosis and underwent complete pulmonary function tests (spirometry and DLCO corrected for hemoglobin) before the beginning of immunosuppressive treatment and at 6 and 12 months thereafter (median: 9 months; interquartile range: 3 months).

Pulmonary function tests were performed with MedGraphics BreezeSuite 6.4.1 equipment and

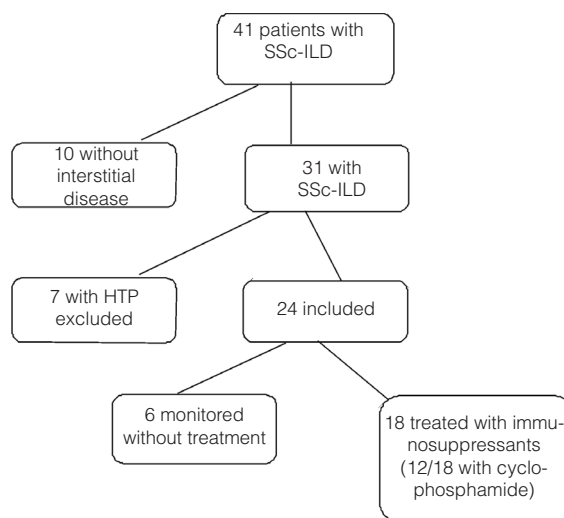


Figure 1. Study profile. Out of the 24 patients who were finally included in the study, only 18 received immunosuppressive treatment and, out of those 18 patients, only 12 received cyclophosphamide alone or combined with other immunosuppressive drugs.

according to ATS/ERS norms. NHANES III spirometric reference standards were used. The single-breath technique was used to measure DLCO.

Statistical Analysis

The comparative analysis of FVC and DLCO as mean, absolute and percent values, both before and after immunosuppressive therapy, was conducted with a "paired" Student's t-test for continuous variables using GraphPad-Prism 6. $P < 0.05$ values were regarded as statistically significant differences. Statistical data were expressed as medians with their corresponding interquartile ranges ($Q_3 - Q_1$) and as mean plus/minus standard deviation.

Results

Among the 24 patients analyzed, 18 had extensive SSc-ILD and were treated with one or more of the following immunosuppressants: corticosteroids, AZA or CYC (**Table 1**). Twelve out of eighteen patients were treated with CYC according to our primary outcome (10 received monthly pulses of CYC during 6 months and two oral doses) alone or in combination with CTC and AZA

Six out of 24 were observed but did not receive immunosuppressive therapy since they had limited

SSc-ILD and did not meet inclusion criteria for therapy according to treating physicians and Goh et al⁹ (Table 4)

Two of the patients treated with CYC were submitted to more than one FVC and DLCO measurements in the year after initiating therapy and, in both cases, the last value was taken into consideration.

The CT scans were evaluated by a radiologist experienced in interstitial pulmonary pathology and classified according to the interstitial pattern, unusual interstitial pneumonia (UIP) or non-specific interstitial pneumonia (NSIP) and its extent (greater or less than 30%) (Table 5).

As regards the primary outcome, the group treated with CYC showed a non-significant decrease in FVC and DLCO at a mean period of 9 months after initiation of therapy. When analyzing the series of patients treated with CYC (n=12), the pre-treatment FVC (in liters) was 2.25 ± 0.51 , which represents $75.6 \pm 15.3\%$ of the

predicted value, while post treatment values at a mean of 9 months were 2.14 ± 0.50 ; $71.9 \pm 14.1\%$ (p: 0.17).

In addition, a non-significant decrease in DLCO (expressed in ml/mmHg/min) was found in the CYC group, which went from 9.03 ± 1.68 (33.49% of the predicted value) to 8.39 ± 1.31 (31.11% of the predicted value) (p: 0.29) after a mean of 9 months (Table 6)

As for the secondary outcome, the group treated with different types of immunosuppressants (corticosteroids, AZA and/or CYC) showed a non-significant decrease in FVC and DLCO. The pre-treatment FVC (in liters) was 2.38 ± 0.67 , which represents $79.9 \pm 16.4\%$ of the predicted value, while at a mean of 9 months after initiation of immunosuppressive therapy, the FVC was 2.26 ± 0.51 ; $76.4 \pm 15.2\%$ (p:0.38). The DLCO varied from 12.52 ± 1.08 (46.59% of the predicted value) to 11.78 ± 1.30 (43.83% of the predicted value) (p: 0.66) (Table 7).

TABLE 1. Immunosuppressants: dose and treatment duration for each treated patient in the study (N = 18)

N	Drugs administered	Dose and treatment duration
10 patients	Cyclophosphamide	6 pulses of 1 gram monthly
	Azathioprine	Initiated after CYC in doses of 2,5 mg/kg/day for 18 months
	Prednisone	10 mg/day for 24 months.
2 patients	Cyclophosphamide	2 mg/kg/day orally for a year
6 patients	Prednisone	1 mg/kg/day during 3 weeks with fast decrease to 10 mg/day for an 8 week period for a total duration of the treatment of 24 months
	Azathioprine	2,5mg/kg/day for 18 months

Total=18 patients

TABLE 2. Demographic and functional characteristics of the 18 patient-subgroup treated with different immunosuppressants (including corticosteroids, AZA and the 12 treated with CYC)

N = 18	Medians/Interquartileranges	Mean/Standard deviation
Age		55/10.52
Sex(M:F)	0:18	
FVC (liters)	2.39/1.06	2.38/0.67
FVC (% predicted)		79.9/16.4
DLCO(ml/mmHg/min)	11.54/2.53	12.52/1.08
DLCO (% predicted)		46.59/9.81

TABLE 3. Demographic and functional characteristics of the 12 patient- subgroup treated with CYC, which was the primary objective of the present study

	N=12	Medians/Interquartileranges	Mean/Standard deviation
Ag			56/9.87
Sex (M: F)	0:18		
FVC (liters)		2.29/1.18	2,25/0,51
FVC (% predicted)			75.6/15.3
DLCO(ml/mmHg/min)		9.41/2.93	9.03/1.68
DLCO (% predicted)			33.49/9.78

TABLE 4. Demographic and functional characteristics of the 6 patient subgroup with SSc-ILD who did not receive treatment

	N = 6	Medians/Interquartileranges	Mean/Standarddeviation
Age			59/7.38
Sex (M:F)1 : 5			
FVC (liters)		2.94/0.58	3.06/0.28

TABLE 5. SSc-ILD: Interstitial pattern on HRCT and reason for initiating immunosuppressive treatment in each study group.

Subgroups	HRCT pattern	Reason for initiating treatment
18 patient-subgroup treated with CYC/CS/AZA	14 patients with NSIP pattern 4 patients with UIP pattern	13 due to HRCT extension 5 due to FVC impairment
12 patient -subgroup treated with CYC	10 patients with NSIP pattern 2 patients with UIP pattern	8 due to HRCT extension 4 due to FVC impairment
6 patient -subgroup with limited disease who did not receive treatment	6 patients with NSIP pattern	This group had mild interstitial involvement on HRCT and did not receive treatment
Total = 24		

The other secondary objective consisted in comparing the FVC between SSc-ILD patients treated with CYC versus the not treated ones. In this case, the FVC decrease in SSc-ILD patients treated with CYC (n = 12) was significantly higher than in untreated patients (n = 6). In the first group, the FVC decreased from 2.25 to 2.14 liters at a mean period of 9 months after initiation of therapy; while in the untreated group, it declined from 3.06 to 3.01 liters (p = 0.04) (Table 8).

Discussion

It is not easy to decide what patients should receive immunosuppressive treatment for SSc-ILD and when to initiate it. In general, treatment is

reserved for patients with extensive and progressive disease. The expected effect of the treatment is stabilization rather than reversal of the pathology. Prevention of SSc-ILD progression should be considered a therapeutic success^{8,9,19,20}. Many patients consult for the first time with extensive involvement on CT scan and significant functional impairment; clinical stability is considered a therapeutic achievement in this particular group of patients.

Currently, consensus indicates that radiological extension and decrease in FVC must be the parameters used to treat SSc-ILD; these were the inclusion criteria in our work^{9,20}.

In our study, the patients treated with CYC presented a mild to moderate FVC impairment

TABLE 6. Comparison of FVC and DLCO before and after treatment in the subgroup of patients treated with CYC (N=12). Values expressed as mean plus/minus standard deviation

	Pre treatment	Post treatment	P
FVC (liters)	2,25 ± 0,51	2,14 ± 0.50	0.17
DLCO (ml/mmHg/min)	9.03 ± 1.68	8.39 ± 1.31	0.29

TABLE 7. Comparison of FVC and DLCO before and after treatment in the subgroup of patients treated with any immunosuppressants including corticosteroids and/or AZA and/or CYC (N=18). Values expressed as mean plus/minus standard deviation

	Pre treatment	Post treatment	P
FVC (liters)	2,38 ± 0,67	2,26 ± 0.51	0.38
DLCO (ml/mmHg/min)	12.52 ± 1.08	11.78 ± 1.30	0.66

TABLE 8. Comparison of FVC drop between the subgroup of untreated patients with limited disease at a mean of 9 months after the first consultation (N=6) and the subgroup treated with CYC at a mean of 9 months after initiation of treatment. *Values expressed as mean plus/minus standard deviation

	Subgroup of untreated patients extensive with limited disease (N=6)	Subgroup of patients with extensive disease treated with CYC (N = 12)	p
FVC drop after a mean of 9 months (*)	Initial 3.06 ± 0.28 After a mean of 9 months 3.01 ± 0.26	Pre treatment 2.25 ± 0.51 After a mean of 9 months 2.14 ± 0.50	0.04

and a severe decrease in DLCO at baseline and had no concomitant PAH. In clinical practice, it is frequent to see patients with normal spirometry, very limited radiological damage and mild to moderate decrease in DLCO as an early sign of ILD in SSc patients. This finding coincides with other studies with big cohorts.¹⁵

In this retrospective study, we found a non-significant drop in FCV and DLCO values at a mean period of 9 months after initiation of CYC therapy in a cohort of patients with extensive SSc-ILD and indication for immunosuppressive treatment. In principle, these findings are consistent with the results of CYC prospective clinical studies, since both SLS and FAST showed a post-treatment drop in DLCO; but FAST did not find a significant drop in FCV. As our study is retrospective with no control group, we cannot assess the actual impact of CYC on pulmonary function.

Likewise, we objectively recorded a significantly bigger drop in FVC in SSc-ILD patients who received some kind of immunosuppressive treatment (CTS and/or AZA and/or CYC) as compared to the follow-up group who received no immunosuppressive treatment whatsoever. This datum is not surprising since patients with mild disease and no indication for immunosuppressive treatment have a more benign course of disease; a fact that has been well documented⁹.

It is worth mentioning that no toxicity data or side effects of CYC were gathered in the present study design, which would have been of great practical interest.

Premature death due to SSc-ILD is relatively rare, 85% of patients have an estimated survival of 5 years²¹. On the other hand, severe restrictive lung disease (defined as FVC < 50% of the predicted value), which has been reported to occur in

13% of patients, is associated to a more progressive reduction in pulmonary function within the first 2 years of the disease^{22,23}. We believe that our cohort clearly represents these two situations of SSc-ILD: on the one hand, there are patients with severe involvement and progression beyond established immunosuppressive treatment; and, on the other hand, there are patients with a mild, more “benign” disease, clinically and functionally stable without treatment (Table 8). However, we should take into consideration that we cannot make inferences as regards the therapeutic effectiveness of CYC since the number of patients evaluated is small.

This study has several limitations: it is a series of retrospective cases with a small number of patients. There was no control group. Additionally, the sample is very heterogeneous, with a wide range of FVC and DLCO values within each of the three subgroups evaluated (great intragroup heterogeneity). Patients with severe disease received treatment but, since there is no control group, the actual impact of CYC on SSc-ILD cannot be assessed.

Along the same lines, we should mention the poor statistical significance of the comparison between the CYC treated group and the untreated one and thus the impossibility of drawing conclusions with respect to the therapeutic effectiveness. However, our findings about the evolution of FVC and DLCO values in treated patients are consistent with those of higher-quality clinical trials about the treatment of Scleroderma with CYC.

Conclusions

In our series of patients, CYC treatment of extensive SSc-ILD was not associated with a significant improvement in pulmonary function (in terms of FVC and DLCO) at a mean period of 9 months after initiation of therapy. However, there was functional stability during the study period. The subgroup of patients with limited disease showed stability in pulmonary function during the same period without any treatment.

Conflicts of interest: JIE declares to have received financial support from Novartis and Montpellier pharmaceutical companies to travel to international congresses of the specialty in 2012 and 2013. He also works as external consultant for Novartis but declares no formal work relationship. The rest of the authors declare no conflicts of interest.

References

1. Gabrielli EVA. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1; 360(19): 1989-2003.
2. Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013 Mar;143(3): 814-24.
3. Hoogen F van den, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(11): 1747-55.
4. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul; 66(7): 940-4.
5. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby T V, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15; 165(12): 1581-6.
6. Quadrelli S, Ciallella L, Catalán Pellet AC, Molinari L, Salvado A, Auad C, et al. Compromiso pulmonar en esclerosis sistémica. *Med (Buenos Aires). Fundación Revista Medicina (Buenos Aires)*; 67(5): 429-35.
7. Park JH, Kim DS, Park I-N, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1; 175(7): 705-11.
8. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012 Aug 18; 380(9842): 689-98.
9. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1; 177(11): 1248-54.
10. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41 (9): 1613-9.
11. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1994 May; 37(5): 729-35.
12. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 1993 May; 20(5): 838-44.
13. Steen VD, Lanz JK, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum*. 1994 Sep; 37(9): 1290-6.
14. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22; 354(25): 2655-66.
15. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec; 54(12): 3962-70.
16. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with

- scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10(5): R124.
17. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Nov 15; 176(10): 1026-34.
 18. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005 Nov; 26(5): 948-68.
 19. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Goh NSL, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013 Apr; 40(4): 435-46.
 20. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009 May; 68(5): 620-8.
 21. Wells a U, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor a J, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Jun; 149(6): 1583-90.
 22. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994 Aug; 37(9): 1283-9.
 23. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013 Mar 1; 22(127): 6-19.