



Manifestasi Kelainan Paru pada Lupus Eritematosus Sistemik

Yessi Apriance, Roza Kurniati, Fauzar

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

ABSTRAK

Lupus eritematosus sistemik (*systemic lupus erythematosus*/SLE) merupakan kelainan autoimun dengan perjalanan penyakit sangat dinamis dan manifestasi klinis bervariasi. Dengan keterlibatan saluran pernapasan sebesar 50%-70%, kelainan paru merupakan salah satu penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas pasien SLE. Mortalitas tinggi pada pasien SLE dengan kelainan paru berkontribusi pada kelangsungan hidup pasien dengan *hazard ratio* 3,13. Artikel ini membahas manifestasi kelainan paru pada pasien SLE.

Kata Kunci: Autoimun, kelainan paru, lupus eritematosus sistemik.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder with a very dynamic course and various clinical manifestations. With respiratory tract involvement in 50%-70% of patients, pulmonary disorders are one of the causes of the high morbidity and mortality in SLE patients. The high mortality in SLE patients with pulmonary disorders contribute to patients' survival with a hazard ratio of 3.13. This article discusses the manifestations of pulmonary disorders in SLE patients. **Yessi Apriance, Roza Kurniati, Fauzar. Pulmonary Disorders Manifestation in Systemic Lupus Erythematosus.**

Keywords: Autoimmune, pulmonary disorders, systemic lupus erythematosus.



Mercuri Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Systemic lupus erythematosus (SLE)/lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun dengan gejala yang bervariasi, pasien sering didiagnosis berdasarkan gejala dominan. Penelitian Danchencko, *et al*, dalam Ressler (2017) menemukan bahwa insiden dan prevalensi SLE sangat berbeda-beda di seluruh dunia, dipengaruhi oleh faktor geografis, usia, dan etnis. Di Amerika Utara, insidennya paling tinggi (23,2 per 100.000 penduduk per tahun), sedangkan di Afrika dan Ukraina, insidennya paling rendah (masing-masing 0,3 per 100.000 penduduk per tahun).¹⁻³

Manifestasi paru pada pasien SLE adalah salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas, baik sebagai bagian dari penyakit maupun komplikasi pengobatan. Studi mendapatkan manifestasi paru pada pasien SLE antara 20%–90%.³⁻⁵ Keterlibatan paru ini juga dapat menjadi indikator penting untuk evaluasi prognosis, terkait dengan peningkatan risiko

kematian dua kali lipat, morbiditas yang lebih tinggi, penurunan kualitas hidup, dan penurunan harapan hidup (*hazard ratio* 3,13).⁶

Menurut Mathai, *et al*, (2016), pasien pneumonitis lupus akut memiliki prognosis buruk dengan risiko kematian lebih tinggi, yaitu 50% dari 12 pasien yang diobati,⁷ sedangkan Wan, *et al*, (2016) melaporkan angka kematian sebesar 40%; manifestasi kelainan paru pada pasien SLE dikaitkan dengan tingkat kelangsungan hidup yang rendah seperti pada pleuritis dengan *survival rate* (82,9%), tromboemboli paru (88,7%), *shrinking lung syndrome* (80,9%), penyakit paru interstitial (79,7%), pneumonitis (78,6%), hipertensi pulmonal (76,1%), dan perdarahan alveolar (55,6%).⁸ Penelitian Murin (1998)⁹ yang melibatkan 600 pasien SLE menunjukkan peningkatan risiko kematian dua kali lipat pada pasien dengan kelainan paru setahun setelah diagnosis, dengan rata-rata saat munculnya kelainan paru sekitar 5,8 tahun setelah diagnosis.

PEMBAHASAN

Mekanisme kelainan paru pada SLE tidak diketahui pasti, diduga karena interaksi inflamasi, vaskulitis, deposit kompleks imun, vaskulopati, dan disregulasi imun. Cedera, infeksi, atau penumpukan antibodi dapat merusak sel epitel atau endotel, memicu pelepasan sitokin inflamasi dan memicu migrasi neutrofil, monosit, makrofag, dan limfosit B. Neutrofil berperan penting dalam SLE melalui proses *neutrophil extracellular traps* (NETosis) yang memicu pelepasan autoantigen dan *self-DNA* yang memperburuk peradangan. Interferon tipe 1 berperan dalam produksi autoantibodi dan mengganggu toleransi imun paru. Interaksi antara faktor inisiasi, seperti interferon (IFN), autoantibodi, kompleks imun, infeksi, dan cedera, bersama dengan penurunan respons aktivasi komplemen serta akumulasi dan aktivasi neutrofil, juga berperan penting dalam kerusakan paru pada SLE (**Gambar 1**).^{7,8,10}

Alamat Korespondensi email: aprianceyessi@gmail.com



Penyakit Paru Interstitial

Penyakit paru interstitial jarang terjadi pada SLE, dengan kejadian sekitar 1%-15%, tetapi dalam studi autopsi oleh Quadrelli, *et al*, pada 90 pasien SLE dari tahun 1958 hingga 2006, sekitar 97,8% memiliki penyakit paru interstitial sebagai lesi utama parenkim paru. Faktor risiko termasuk riwayat pneumonitis lupus akut, durasi penyakit (>10 tahun), usia lebih tua, dan gejala klinis mirip skleroderma seperti fenomena *Raynaud* dan sklerodaktili, antibodi anti-U1 *ribonucleoprotein* (RNP), serta hasil kapilaroskopi lipatan kuku abnormal.^{3-5,7,11,12}

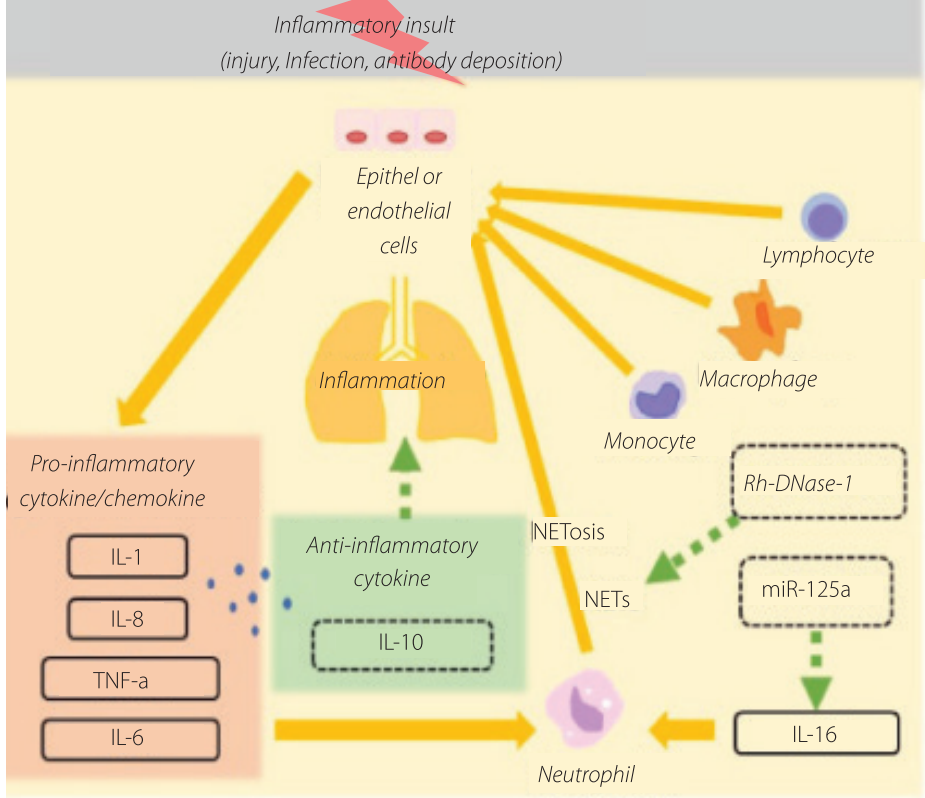
Diagnosis penyakit paru interstitial terkait SLE ditegakkan dengan *high resolution computed tomography* (HRCT) dan mengeksklusi penyebab lain yang *overlap* (salah satunya reumatoid arthritis) dengan mengukur faktor reumatoid, enzim otot seperti *creatinine kinase* (CK), *lactate dehydrogenase* (LDH), *extended myositis panel*, dan autoantibodi anti-sentromer serum. Pasien SLE dengan antibodi anti-La, anti-Scl-70, dan anti-U1RNP lebih tinggi, memiliki kemungkinan lebih tinggi mengidap penyakit paru interstitial. Titer antibodi anti-dsDNA (*anti-double stranded deoxyribonucleic acid*) tidak berhubungan dengan perkembangan penyakit paru interstitial. *Biomarker* yang ditemukan pada pasien SLE dengan penyakit paru interstitial adalah KL-6, anti-Ro52, dan anti-Ku.^{3-5,12,13}

Tes fungsi paru menunjukkan penurunan kapasitas difusi karbon monoksida (*diffusing capacity for carbon monoxide/DLCO*), dengan pola penyakit paru restriktif dan/atau ditemukan hipoksia. Studi histologis melaporkan adanya limfosit dan infiltrat interstitial mononuklear dan peribronkiolar dari biopsi pasien pneumonia interstitial non-spesifik terkait SLE, juga dilaporkan adanya fibrosis interstitial dengan deposit IgG, IgM, C1q, dan C3 pada septa alveolar.^{3,5,6,13}

Karena kurangnya uji klinik, pengobatan penyakit paru interstitial tergantung pendapat ahli, laporan kasus, atau hasil penelitian. Pengobatan tergantung keparahan penyakit, mulai dari *corticosteroid* intravena atau oral dikombinasi dengan *cyclophosphamide*, *rituximab*, *azathioprine*, atau *mycophenolate mofetil* (MMF). Sebuah studi observasional pada 14 pasien melaporkan 3 pasien menunjukkan perbaikan signifikan setelah menerima *steroid* oral dosis tinggi (*prednisolone*

Modified disease susceptibility

- *Cytokine imbalance*
- *B cell hypersensitivity*
- *Production of pathogenic autoantibodies*



Gambar 1. Patogenesis kelainan paru pada SLE.⁷

Keterangan: IL: interleukin; TNF: tumor necrosis factor; NET: neutrophil extracellular trap; Rh-DNase: recombinant human deoxyribonuclease; miR: mikroRNA.

60 mg per hari selama minimal 4 minggu). Enam dari 14 pasien menerima terapi *steroid* sistemik dan mengalami perbaikan klinis. Namun, dalam studi kohort tersebut 3 pasien meninggal, 2 mengalami fibrosis paru, dan 1 pasien mengalami infeksi.⁶

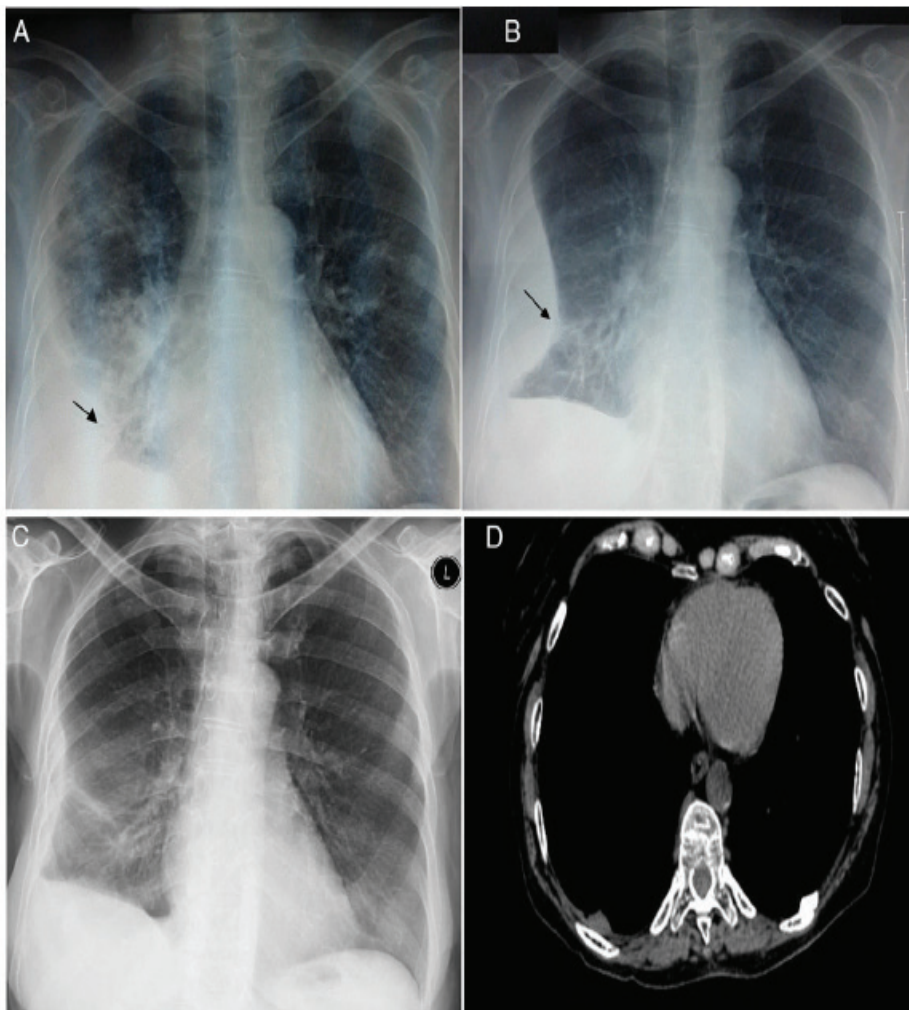
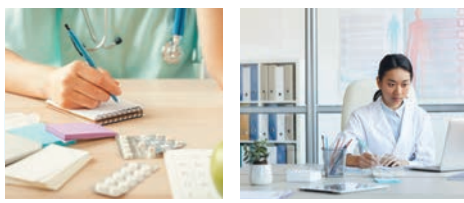
Pneumonitis Lupus Akut

Pneumonitis lupus akut diderita sekitar 1%-4% pasien SLE. Gejalanya meliputi sesak napas akut, batuk non-produktif, nyeri dada pleuritik, dan demam tiba-tiba. Pada pemeriksaan, terdapat hipoksemia dan ronki di kedua basal paru. Radiografi menunjukkan adanya infiltrat bilateral, meskipun kadang unilateral. Gambaran radiologis pneumonitis lupus akut dapat dilihat pada **Gambar 3**.^{5,6,14,15}

Pada *computed tomography* (CT) toraks didapatkan gambaran *ground-glass*, CT

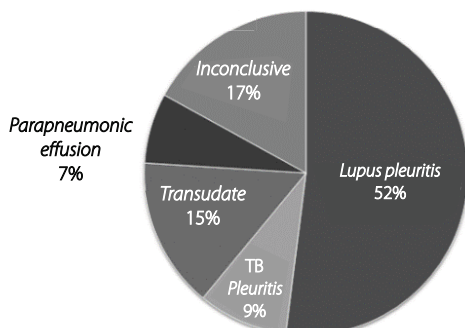
angiografi diperlukan untuk menyingkirkan penyebab emboli. Secara serologi didapatkan adanya aktivitas lupus (elevasi titer antibodi anti-dsDNA dan komplemen), sedangkan gambaran histopatologi paru tidak spesifik, yaitu adanya infiltrat, sebaran limfosit, dan kerusakan dinding alveolar, nekrosis, dengan edema interstitial, perdarahan, dan kerusakan membran hialin dari hasil biopsi sampel paru dan pemeriksaan *post-mortem*. Sebuah serial kasus dalam Amarnani (2021) melaporkan pneumonitis lupus akut sebagai gejala awal SLE, muncul pada kelima pasien perempuan berusia 14-26 tahun, dengan hasil ANA (*antinuclear antibodies*) positif, dan 3 pasien dengan *anti-dsDNA* positif.⁴

Mortalitas pasien pneumonitis lupus akut sebesar 50%; pada sepertiga kasus berlanjut menjadi penyakit paru interstitial kronis.



Gambar 2. Gambaran radiologi pasien SLE dengan manifestasi pneumonitis lupus akut.

(A) X-ray toraks tampak efusi pleura kanan dan konsolidasi pada lobus kanan bawah. (B) X-ray toraks 3 hari kemudian, ada enkapsulasi efusi pleura kanan. (C) Tampilan enkapsulasi efusi pada X-ray toraks 2 bulan kemudian, dengan penebalan garis pleura kostofrenikus lateral kanan. (D) Potongan aksial CT paru 6 bulan kemudian, setinggi basal paru dengan *windows* mediastinum normal.¹⁵



Gambar 3. Etiologi efusi pleura pada pasien SLE.¹⁷

dose IV) ditambah dengan *cyclophosphamide*, *rituximab*, *MMF*, *azathioprine*, bahkan mungkin imunoglobulin intravena (IVIg) menjadi pilihan

terapi kelainan ini. Penggunaan antibiotik diperlukan karena sering bersamaan dengan pneumonia bakterial.^{4,5,14,15}

Pleuritis

Pleuritis adalah manifestasi paling umum pada SLE, terjadi pada hingga 60% kasus.^{4,5} Gejalanya meliputi nyeri dada pleuritik, batuk, sesak napas, dan demam karena peradangan pleura. Pada pemeriksaan fisik, dokter dapat menemukan *pleural rub* dan redupnya perkusi jika terjadi efusi pleura. Tidak adanya efusi pleura tidak menyingkirkan diagnosis pleuritis. Foto polos umumnya normal pada pleuritis tanpa efusi, pencitraan radiografi seperti CT toraks atau *computed topography pulmonary angiogram* (CTPA) dapat membantu diagnosis.

Secara histopatologi, terlihat perubahan peradangan non-spesifik dengan deposit fibrin dan fibrosis pleura.^{11,12,16,17}

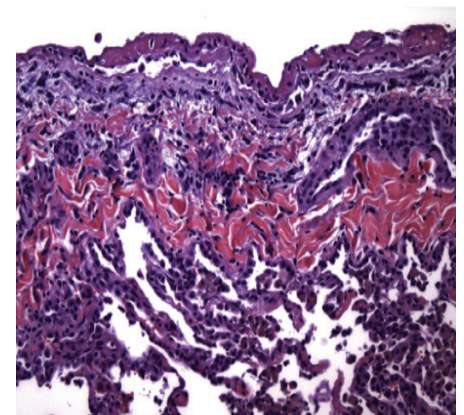
Obat anti-inflamasi *non-steroid* merupakan pilihan terapi kelainan ini, sedangkan pada kasus pleuritis refrakter/rekuren dibutuhkan tindakan pleurodesis.^{4,12}

Efusi Pleura

Efusi pleura terjadi sekitar 30%-50% kasus SLE, umumnya bilateral dan berukuran kecil hingga sedang (tidak lebih dari dua per tiga rongga dada).⁶ Gejalanya meliputi sesak napas, nyeri dada, atau bahkan mungkin tanpa gejala. Pada pemeriksaan fisik didapatkan fremitus taktil menurun di basal paru. Velazques (2018) melaporkan bahwa SLE adalah penyebab utama pleuritis/efusi pleura pada 119 pasien di Thailand dengan 127 episode.^{4,5,18}

Etiologi efusi pleura pada pasien SLE adalah 52% karena pleuritis lupus, 17% *inconclusive*, 7% efusi pleura transudat, dan 9% disebabkan pleuritis TB.¹⁷ Secara signifikan gejala klinis pleuritis yang berhubungan dengan SLE adalah demam, batuk, dan nyeri dada ($p < 0,05$). Tampak lapisan fibrin hipereosinofilik pada permukaan pleura, biasanya dengan inflamasi kronik pada visera pleura di bawahnya.^{4,11,17}

Efusi pleura pada SLE bersifat eksudat, dengan warna mulai dari kuning hingga serosanguineous. Analisis cairan pleura biasanya menunjukkan peningkatan kadar CRP, LDH < 500 IU/L, pH $> 7,3$, leukosit 3.000-5.000 sel didominasi neutrofil atau sel mononuklear, total protein $> 3,5$ g/dL. Pada beberapa kasus, cairan pleura dapat



Gambar 4. Gambaran histopatologi pleuritis pada pasien SLE.¹¹



memiliki ANA (*antinuclear antibodies*) positif dan rasio ANA cairan pleura terhadap ANA serum ≥ 1 . Sitologi cairan pleura menunjukkan keberadaan neutrofil, makrofag interseluler, dan sel LE *phagocytosed lymphocyte nuclei*, serta penurunan komplemen C1q, C3, dan C4. Peningkatan anti-dsDNA, kadar komplemen rendah, dan titer ANA cairan pleura setidaknya 1:160 memiliki sensitivitas 92% untuk diagnosis pleuritis SLE.¹⁹ Biasanya, efusi pleura terkait SLE merespons baik terhadap *corticosteroid*, pleurodesis menjadi pilihan terapi untuk kasus rekuren dan refrakter.^{4,5,10,11,18,19}

Hipertensi Pulmonal

SLE merupakan penyebab kedua tersering *pulmonary hypertension* (PH) dengan kejadian 2%-5%, muncul 3-5 tahun sejak diagnosis SLE.^{4,5} PH adalah kondisi progresif dengan peningkatan tekanan arteri pulmonal di atas 25 mmHg saat istirahat. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 70%-80%.^{4,5,20}

Faktor penyebab PH pada SLE termasuk disfungsi ventrikel kiri atau gagal jantung kongestif dengan kerusakan endotel sebagai pemicu patogenesisnya.

Gejala PH tidak spesifik, seperti kelelahan, sesak napas yang memburuk, dan kadang-kadang nyeri dada. Didapatkan adanya antibodi anti-endotel serta peningkatan kadar endotelin.

Terapi immunosupresif dengan *cyclophosphamide* intravena dan *prednisolone* dapat mengurangi tekanan arteri pulmonalis, dan vasodilator seperti *epoprostenol* intravena efektif menormalkan tekanan arteri pulmonalis pasien SLE dengan hipertensi pulmonal. Untuk kasus berat, *sildenafil* dapat menjadi pilihan terapi.^{4,6,9,21}

Emboli Paru

Prevalensi emboli paru pada pasien SLE berkisar 1%-5%. Faktor risiko meliputi indeks massa tubuh tinggi, perkembangan SLE yang cepat, hipoalbumin, dan antibodi antifosfolipid positif. Pasien biasanya mengeluhkan nyeri dada pleuritik, sesak napas tiba-tiba, dan kadang-kadang hemoptisis. Pemeriksaan *D-dimer* dan radiografi biasanya tidak menunjukkan kelainan. *Computed tomography pulmonary angiogram* adalah uji standar untuk deteksi emboli paru. Pasien dengan antifosfolipid positif berisiko 6 kali lebih tinggi untuk trombosis vena.

Sedangkan pasien SLE dengan *anti-cardiolipin* positif berisiko mengalami emboli paru 2 kali lipat.^{4,18} Terapi antikoagulan seumur hidup direkomendasikan untuk emboli paru terkait sindrom antifosfolipid. Trombolisis direkomendasikan untuk kasus emboli paru dengan hipotensi (tekanan darah sistolik < 90 mmHg). Terapi *corticosteroid* atau agen immunosupresif mungkin diperlukan jika antikoagulan tidak berhasil mengontrol trombosis.^{4,18}

Vaskulitis Pulmonal dan Perdarahan Pulmonal

Vaskulitis pulmonal dan perdarahan alveolar difus adalah manifestasi SLE yang jarang, merupakan kondisi yang mengancam jiwa dengan morbiditas hingga 90%; dilaporkan muncul bersamaan dengan nefritis lupus, ditemukan sebagai presentasi awal SLE pada 20% kasus.^{4,6} Terjadi karena efek peradangan langsung pada pembuluh darah kecil alveolus yang dimediasi sistem imun memicu kerusakan struktural dengan gejala menyerupai infeksi umum, seperti sesak napas akut, demam, dan manifestasi ekstrapulmonal (anemia, trombositopenia, gagal ginjal) serta hemoptisis.²¹ Temuan seri kasus dilaporkan dalam Amarnani (2021) menunjukkan bahwa hampir semua pasien mengalami sesak napas dan gambaran infiltrat pada foto rontgen dada.^{4,21}

Studi pencitraan menunjukkan adanya infiltrat interstitial alveolar bilateral. Tes fungsi paru, khususnya *diffusing capacity for carbonmonoxide* (DLCO) meningkat menunjukkan kemungkinan perdarahan alveolar. Jika *anti-neutrophil cytoplasm antibody* (ANCA) positif serta proteinuria atau hematuria, maka terdapat kaitan dengan sindrom pulmoner renal.^{21,23}

Dalam kasus vaskulitis pulmonal, *corticosteroid* intravena sering menjadi pilihan, dapat dipertimbangkan terapi lain seperti *cyclophosphamide*, *rituximab*, IVIg (*intravenous immunoglobulin*), dan plasmaferesis.^{5,6,21,22}

Perdarahan alveolar difus pada SLE mulai dari ringan hingga berat, terjadi karena kerusakan membran basal alveolar-kapiler yang berhubungan dengan inflamasi alveolar. Antibodi antifosfolipid dan nefritis lupus aktif dengan hipokomplemenemia dikaitkan dengan kelainan ini. Secara klinis

ditandai dengan *trias* hemoptisis, anemia akut, dan infiltrat alveolar difus. Namun pada sepertiga kasus, tidak didapatkan hemoptisis. Manifestasi lain termasuk demam, batuk, nyeri dada, hipoksemia, dan peningkatan *diffusing capacity for carbon monoxide* (DLCO). *Bronchoalveolar lavage* (BAL) menampakkan adanya perdarahan progresif dengan gambaran hemosiderin makrofag.^{4,5,22}

Pasien biasanya datang dengan anemia dan tampak infiltrat difus pada foto rontgen atau *high resolution computed tomography*. Mortalitas pasien SLE dengan perdarahan alveolar difus mencapai 68%-75%. Pengobatan agresif pada awal terapi, termasuk *steroid* dosis tinggi, *cyclophosphamide*, dan antibiotik, dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup, mengingat tingginya risiko infeksi. Pilihan terapi eksperimental meliputi transplantasi *stem cell* dan mesenkimal *umbilical cord*.^{4,22}

Shrinking Lung Syndrome

Shrinking lung syndrome (SLS) adalah kondisi langka pada SLE, dengan prevalensi sekitar 1%-2%.^{4,23,24} Gejalanya termasuk sesak napas progresif, paru mengecil, dan elevasi diafragma. Diagnosis biasanya dibuat setelah sekitar 67 bulan sejak diagnosis SLE. Penyebab pasti SLS tidak jelas, diduga terkait dengan disfungsi diafragma atau gangguan saraf frenikus. Pasien SLS mengalami sesak napas yang memburuk saat berbaring dan nyeri dada pleuritik. Karena kelangkaannya, tidak ada kriteria diagnostik untuk SLS.^{4,23,24}

Duron (2016) menyebutkan adanya penurunan produksi surfaktan yang mengakibatkan mikroatektasis, kelemahan, atau disfungsi diafragma dengan penurunan tekanan transdiafragma, miopati diafragma, neuropati frenikus, dan peradangan pleura yang mengakibatkan gangguan inspirasi dan penurunan volume paru. Tes fungsi paru menunjukkan pola restriktif dengan penurunan volume paru dan DLCO. Pencitraan radiografi pada SLS sering tidak spesifik dengan gambaran atelektasis basal disertai elevasi diafragma dan tidak ada bukti penyakit paru interstitial ataupun kelainan pleura.^{24,25} Penyelidikan *post-mortem* mendapatkan atrofi otot diafragma.²²⁻²⁴

SIMPULAN

SLE merupakan penyakit autoimun kompleks yang menyerang berbagai sistem tubuh



dengan tampilan klinis beragam. Manifestasi kelainan paru merupakan salah satu penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas pasien SLE, meskipun mekanisme pastinya tidak diketahui. Interaksi inflamasi, vaskulitis,

deposit kompleks imun, dan vaskulopati, serta disregulasi sistem imun diduga menjadi pemicu kelainan ini. Tata laksana pasien SLE dengan kelainan paru tergantung derajat keparahan penyakit, mulai dari monoterapi

steroid, kombinasi agen immunosupresif, hingga pleurodesis pada kasus pleuritis refrakter/rekuren.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rekomendasi.Perhimpunan.Reumatologi.Indonesia. Diagnosis dan pengelolaan lupus.erytromatosus sistemik. Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2019.
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1945-961. DOI: 10.1093/rheumatology/kex260.
3. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014 Apr;35(2):249-54. DOI: 10.1055/s-0034-1371537.
4. Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the lungs: The assesment and management of pulmonary manifestations of systematic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 18;7:610257. DOI: 10.3389/fmed.2020.610257.
5. Velazquez ML, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):449-64. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000531.
6. Narvaez J, Borell H, Alonso FS, Figueroa IR, Longo JL, Izquierdo MG. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: Data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec 19;20(1):280. DOI: 10.1186/s13075-018-1776-8.
7. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated withconnective tissue disease. *BMJ*. 2016;352:h6819. DOI: 10.1136/bmj.h6819.
8. Wan SA, Teh CL, Jobli AT. Lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus: case series from a single institution. *Lupus* 2016;25:1485-90. DOI: 10.1177/0961203316646461.
9. Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clinics in Chest Medicine*. 1998;19(4):641-65. DOI: 10.1016/s0272-5231(05)70108-8.
10. Shin J, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al. Systemic lupus erythematosus and lung involvement : A comprehensive review. *J Clin Med*. 2022;11(22):6714. DOI: 10.3390/jcm11226714.
11. Vivero M, Padera RF. Histopatology of lung disease in the connective tissue diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:197-211. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.12.002.
12. Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary complications of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*.2019;40:227-34. DOI: 10.1055/s-0039-1685537.
13. Richter P, Cardoneanu A, Dima N, Bratoiu I, Rezus C, Burlui AM, et al. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: How can we manage the challenge? *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9388. DOI: 10.3390/ijms24119388.
14. Lazovic B, Zlatkovic-Svenda M, Jasarovic D, Stevanovic D. Systemic lupus erythematosus presenting as acute lupus pneumonitis. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(4):220-34. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.08.010.
15. Ajakumar Menon A, Kirshenbaum D, Burke G. Drug induced lupus presenting as isolated pleural effusion. *Chest*. 2015;148:884A. DOI:10.1378/chest.2236839.
16. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to antitumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:381-7. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.08.003.
17. Palavutitotai N, Buppajarntham T, Katchamart W. Etiologies and outcomes of pleural effusions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2014;20:418-21. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000179.
18. Gulhane S, Gangane N. Detection of lupus erythematosus cells in pleural effusion: An unusual pretentation of systemic lupus erythematosus. *J Cytology*. 2012;29(1):77-9. DOI: 10.4103/0970-9371.93232.
19. Yao X, Hamid MA, Sundaralingam A, Evans A, Karthikappallil R, Dong T. Clinical perspective and practices on pleural effusions in chronic systemic inflammatory diseases. *Breathe*. 2020;16(4):1-9. DOI: 10.1183/20734735.0203-2020.
20. Hoepfer MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:73-84. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0073.
21. Masoodi I, Sirwal IA, Anwar SK, Alzaidi A, Balbaid KA. Predictors of mortality in pulmonary haemorrhage during SLE: A single centre study over eleven years. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7:92-6. DOI: 10.3889/oamjms.2019.038.



22. Bajantri B, Sapkota B, Venkatram S. Diffuse alveolar hemorrhage without extrapulmonary manifestations: A rare presentation of lupus. *Am J Case Rep.* 2018;19:218–23. DOI: 10.12659/AJCR.907148.
23. Duron L, Cohen-Aubart F, Diot E, Borie R, Abad S, Richez C, et al. Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. *Autoimmun Rev.* 2016;15:994–1000. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.021.
24. Toya SP, Tzelepis GE. Association of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus with pleurisy: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39:30–7. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.04.003.
25. Choudhury S, Ramos M, Anjum H, Ali M, Surani S. Shrinking lung syndrome: A rare manifestation of systemic lupus erythematosus. *Cureus* 2020;12(5):1-6. DOI: 10.7759/cureus.8216.