



Lupus eritematoso sistémico con compromiso pulmonar en paciente masculino. A propósito de un caso.

Yurilú A. González M ¹ .

¹Médico residente de 3er año postgrado Departamento de Medicina Interna, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, UC yuri3090@gmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 16 de Agosto del 2019 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta todos los órganos¹. La frecuencia es mayor en mujeres, con una prevalencia de 164 a 406 por 100.000 habitantes². Los hombres desarrollan enfermedades sistémicas de mayor morbilidad³. Caso clínico: masculino de 41 años de edad, clínica de 1 año de evolución caracterizada por artritis de manos, úlceras en boca, alopecia, fiebre, pérdida de peso, tos húmeda y disnea progresiva. Durante hospitalización se realizan estudios inmunológicos positivos, así como tomografía de tórax de alta resolución compatible con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Se indica tratamiento con inmunosupresores con mejoría de los síntomas.

Discusión: Las manifestaciones pulmonares del LES incluyen pleuritis, EPID, hipertensión pulmonar, entre otros. Los pacientes masculinos suelen tener enfermedad sistémica más severa que las mujeres^{3,4}. Conclusión: Los subgrupos epidemiológicos tienen diferentes grados de actividad y pueden diferir en la prevalencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Autoinmunidad, Enfermedades Pulmonares, Lupus Eritematoso Sistémico.

SUMMARY

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects all organs¹. Frequency is higher in women, with a prevalence of 164 to 406 per 100,000 inhabitants². Men develop systemic diseases of greater morbidity and mortality³. Clinical case: 41-year-old male, with 1-year of clinical evolution characterized by hand arthritis, mouth ulcers, alopecia, fever, weight loss, wet cough and progressive dyspnea. During hospitalization, positive immunological studies are performed, as well as high-resolution chest tomography compatible with diffuse interstitial lung disease (ILD). Treatment with immunosuppressants with improvement of symptoms is indicated. Discussion: Pulmonary manifestations of SLE include pleurisy, ILD, pulmonary hypertension, among others. Male patients usually have more severe systemic disease than women^{3,4}. Conclusion: Epidemiological subgroups have different degrees of activity and may differ in the prevalence of clinical manifestations of the disease.

KEY WORDS: Autoimmunity, Lung Diseases, Lupus Erythematosus, Systemic

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON COMPROMISO PULMONAR EN PACIENTE MASCULINO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida que puede afectar prácticamente a todos los órganos. Las anomalías inmunológicas, en particular la producción de anticuerpos antinucleares (ANA), es característica prominente de la enfermedad¹. Las mujeres se ven afectadas con más frecuencia que los hombres, con una mezcla de síntomas sistémicos y manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas, hematológicas, renales y del sistema nervioso central^{2,3,4}. El curso clínico del LES es muy variable y puede caracterizarse por períodos de remisiones y de recaídas crónicas o agudas. Aunque la etiología sigue siendo desconocida y es claramente multifactorial asociando factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales, muchas de las manifestaciones clínicas del LES están mediadas directa o indirectamente por la formación de anticuerpos y la creación de complejos inmunitarios (IC), que favorecen reacciones de antígeno-anticuerpo tisulares^{5,6}.

El diagnóstico de LES se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio, según los criterios diagnósticos establecidos por la American College of Rheumatology (ACR) en 1997 y revisados en 2012 por el Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (**ver tabla 1**). Para hacer el diagnóstico es necesario que el paciente cumpla con al menos 4 de los 11 criterios

establecidos por la ACR, o al menos 4 de los 17 criterios de la SLICC, incluidos al menos 1 de los 11 criterios clínicos y uno de los seis criterios inmunológicos, o que el paciente tenga nefritis con biopsia compatible con LES en presencia de ANA o anticuerpos anti-ADN de doble cadena (dsDNA) positivos^{7,8}. Durante el curso de la enfermedad, muchos pacientes desarrollan síntomas secundarios a la afectación pulmonar del LES. Las manifestaciones pulmonares del LES incluyen pleuritis (con o sin derrame), neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, síndrome del pulmón encogido y hemorragia alveolar. Los síntomas respiratorios también deben distinguirse de procesos infecciosos, particularmente en pacientes en terapia inmunosupresora. El riesgo de afectación tromboembólica aumenta en aquellos con anticuerpos antifosfolípidos o con anticoagulante lúpico^{9,10}.

ACR criteria for the classification of systemic lupus erythematosus ^(1,2)		SLICC criteria for the classification of systemic lupus erythematosus ⁽³⁾	
(4 of 11 criteria)*		(4 of 17 criteria, including at least 1 clinical criterion and 1 immunologic criterion; † OR biopsy-proven lupus nephritis‡)	
Criterion	Definition	Criterion	Definition
Clinical criteria			
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds	Acute cutaneous lupus	Lupus malar rash (do not count if malar discoid); bullosus lupus; toxic epidermal necrolysis variant of SLE; maculopapular lupus rash; photosensitive lupus rash (in the absence of dermatomyositis); OR subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriasis-like and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)
Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or clinician observation	Chronic cutaneous lupus	Classic discoid rash; localized (above the neck); generalized (above and below the neck); hypertrophic (verrucous) lupus; lupus panniculitis (profundus); mucosal lupus; lupus erythematosus tumidus; chilblains lupus; OR discoid lupus/lichen planus overlap
Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions	Nonscarring alopecia	Diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs (in the absence of other causes, such as alopecia areata, drugs, iron deficiency, and androgenic alopecia)
Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a clinician	Oral or nasal ulcers	Palate, buccal, tongue, OR nasal ulcers (in the absence of other causes, such as vasculitis, Behçet disease, infection [herpesvirus], inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and acidic foods)
Arthritis	Nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion	Joint disease	Synovitis involving 2 or more joints, characterized by swelling or effusion OR Tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
Serositis	Pleuritis – Convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a clinician or evidence of pleural effusion OR Pericarditis – Documented by ECG, rub, or evidence of pericardial effusion	Serositis	Typical pleurisy for more than 1 day, pleural effusions, or pleural rub, OR Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day, pericardial effusion, pericardial rub, or pericarditis by electrocardiography in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler syndrome
Renal disorder	Persistent proteinuria greater than 500 mg/24 hours or greater than 3+ if quantitation not performed OR Cellular casts – May be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed	Renal	Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours, OR Red blood cell casts
Neurologic disorder	Seizures OR psychosis – In the absence of offending drugs or known metabolic derangements (uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance)	Neurologic	Seizures; psychosis; mononeuritis multiplex (in the absence of other known causes, such as primary vasculitis); myelitis; peripheral or cranial neuropathy (in the absence of other known causes, such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus); OR acute confusional state (in the absence of other causes, including toxic/metabolic, uremia, drugs)
Hematologic disorder	Hemolytic anemia – With reticulocytosis OR Leukopenia – Less than 4000/mm ³ total on 2 or more occasions OR Lymphopenia – Less than 1500/mm ³ on 2 or more occasions OR Thrombocytopenia – Less than 100,000/mm ³ (in the absence of offending drugs)	Hemolytic anemia Leukopenia or lymphopenia Thrombocytopenia	Hemolytic anemia Leukopenia (<4000/mm ³ at least once) (in the absence of other known causes, such as Felty's syndrome, drugs, and portal hypertension), OR Lymphopenia (<1000/mm ³ at least once) (in the absence of other known causes, such as glucocorticoids, drugs, and infection) Thrombocytopenia (<100,000/mm ³) at least once in the absence of other known causes, such as drugs, portal hypertension, and thrombotic thrombocytopenic purpura
Immunologic criteria			
ANA	An abnormal titer of ANA by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with "drug-induced lupus" syndrome	ANA	ANA level above laboratory reference range
Immunologic disorders	Anti-dsDNA – Antibody to native DNA in abnormal titer OR	Anti-dsDNA	Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range (or >2-fold the reference range if tested by ELISA)
	Anti-Sm – Presence of antibody to Sm nuclear antigen OR	Anti-Sm	Presence of antibody to Sm nuclear antigen
	Positive finding of antiphospholipid antibody based on an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, on a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or on a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test	Antiphospholipid	Antiphospholipid antibody positivity as determined by any of the following: Positive test result for lupus anticoagulant; false-positive test result for rapid plasma reagin; medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM); or positive test result for anti-beta 2-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
		Low complement	Low C3; low C4; OR low CH50
		Direct Coombs test	Direct Coombs test in the absence of hemolytic anemia

ACR: American College of Rheumatology; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; SLE: systemic lupus erythematosus; ECG: electrocardiogram; ANA: antinuclear antibodies; Anti-Sm: anti-Smith antibody; IgG: immunoglobulin G; IgM: immunoglobulin M; Anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IgA: immunoglobulin A.

* For the ACR criteria, no distinction is made between clinical and immunologic criteria in determining whether the required number has been met. The classification is based upon 11 criteria. For the purpose of identifying patients in clinical studies, a person is said to have SLE if any 4 or more of the 11 criteria are present, serially or simultaneously, during any interval of observation.

† For the SLICC criteria, criteria are cumulative and need not be present concurrently. A patient is classified as having SLE if he or she satisfies 4 of the clinical and immunologic criteria used in the SLICC classification criteria, including at least 1 clinical criterion and 1 immunologic criterion.

‡ Alternatively, according to the SLICC criteria, a patient is classified as having SLE if he or she has biopsy-proven nephritis compatible with SLE in the presence of ANAs or anti-dsDNA antibodies.

Referencias:

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677

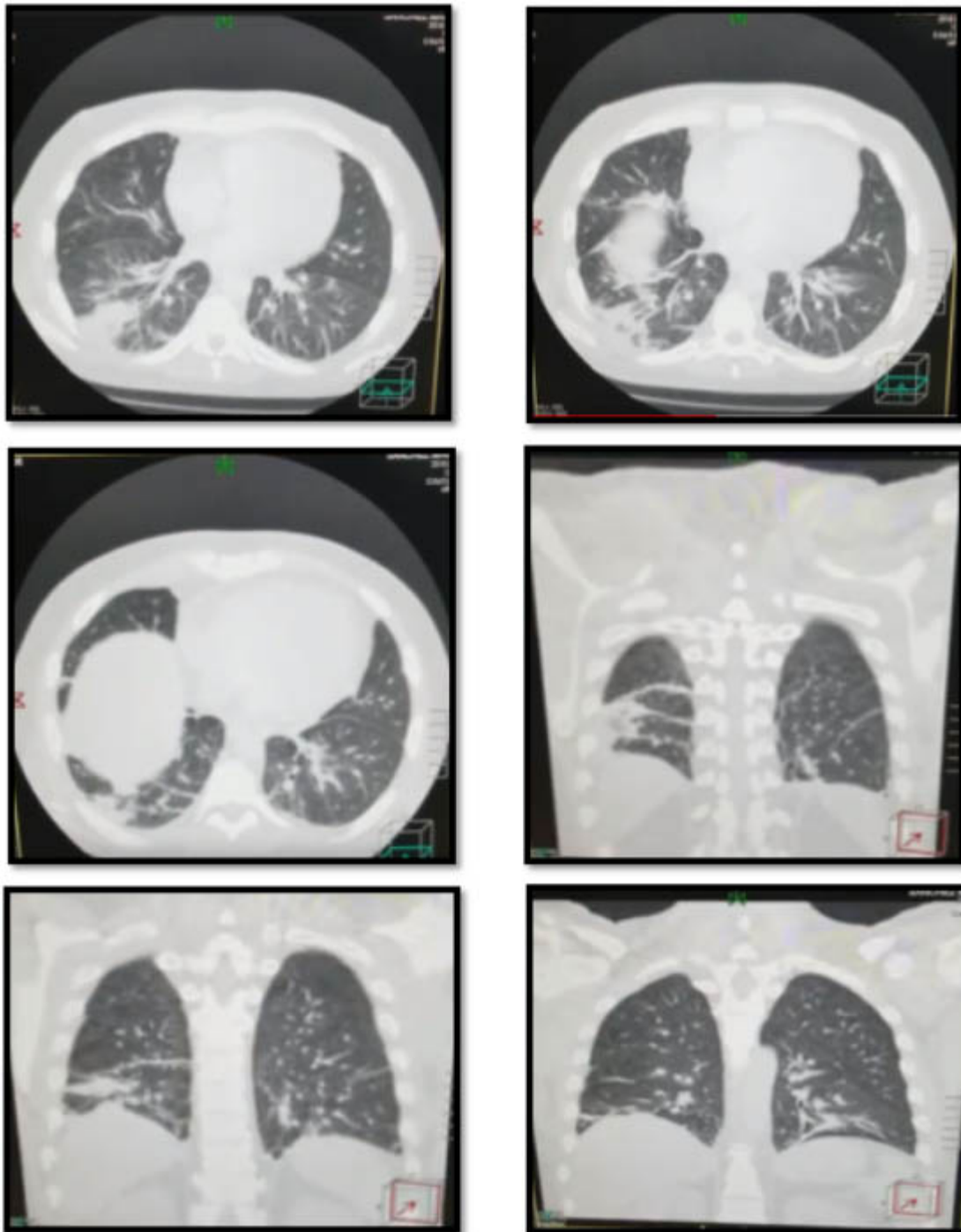
La prevalencia informada del LES en los Estados Unidos es de 20 a 150 casos por 100.000 habitantes. En las mujeres, las tasas de prevalencia varían de 164 (raza blanca) a 406 (afroamericanos) por 100.000 habitantes. Las tasas de incidencia estimadas son de 1 a 25 por 100.000 en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia. En Venezuela la incidencia calculada ha sido de 5,19/100.000, con una prevalencia calculada de 9,53/100.000 habitantes^{2,3,4}. La mayor frecuencia de LES entre las mujeres se ha atribuido en parte a un efecto hormonal estrogénico y factores relacionados con el cromosoma X. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el LES que se presenta en hombres es clínicamente diferente al de las mujeres y además tiende a tener peores resultados^{6,11}. Los hombres con lupus tienen frecuencias más altas de enfermedad renal, manifestaciones cutáneas, citopenias, serositis, afectación neurológica, trombosis, enfermedad cardiovascular, hipertensión y vasculitis en comparación con las mujeres³. Por el contrario, el fenómeno de Raynaud, la fotosensibilidad y las úlceras bucales son manifestaciones menos frecuentes en los hombres. La mayoría de los estudios sugieren que los hombres tienen una tasa de mortalidad al año más alta que las mujeres^{3,4}.

Se presenta un caso de paciente masculino evaluado en el departamento de medicina interna, quien acudió en contexto de síntomas sistémicos progresivos, así como manifestaciones respiratorias y ante evaluación clínica detallada así como hallazgos en estudios complementarios, llevó al diagnóstico de LES con compromiso pulmonar intersticial.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente masculino de 41 años de edad, sin patologías conocidas, con clínica de 1 año de evolución caracterizada por artritis de manos, úlceras en boca no dolorosas, alopecia, fiebre intermitente y pérdida de peso no cuantificada. Concomitante tos húmeda con expectoración hialina y disnea progresiva de moderados a leves esfuerzos. Al examen físico se evidenciaba alopecia a nivel occipital (prueba de tracción positiva), artritis de manos y úlcera cicatrizal en paladar blando, no dolorosa. Al examen físico respiratorio vibraciones vocales disminuidas en ambas bases, matidez a la percusión bibasal y ruidos respiratorios abolidos en ambas bases con crepitantes en 1/3 medio de hemitórax derecho.

Durante su hospitalización se realizan estudios inmunológicos: ANA, antiSm e IgM Anti beta 2 glicoproteína positivos y antiRNP negativo. Igualmente se realiza tomografía de tórax (TAC) de alta resolución (**ver Figura 1**) evidenciando derrame pleural bibasal de poca cuantía, así como patrón en vidrio deslustrado compatible con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), espirometría que reporta enfermedad restrictiva severa y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) disminuida. Se realiza GRAM, BK seriado y cultivo (para bacterias, micobacterias y hongos) de lavado broncoalveolar, resultando negativos. Serologías para HIV, VDRL, CMV, VEB y hepatitis B y C negativas. Finalmente se realiza ecocardiograma, sin evidencia de disfunción sistólica ni diastólica, con cavidades cardíacas conservadas, y presión arterial sistólica de la arteria pulmonar (PAPS) en 20 mmHg.



En vista de hallazgos compatibles con LES con compromiso pulmonar tipo EPID en paciente masculino, se indica tratamiento con prednisona 50 mg OD, micofenolato mofetil 1 g BID, aspirina 81 mg OD e hidroxicloroquina 200 mg BID con mejoría de los síntomas, así como control serológico en 12 semanas con disminución de los títulos de anticuerpos.

DISCUSIÓN

Se debe sospechar LES en aquel paciente que presenta síntomas sistémicos de fatiga, artralgias y dolor torácico pleurítico, erupción malar y úlceras bucales, entre otros. Las pruebas

de laboratorio pueden revelar leucopenia, anemia, creatinina sérica elevada, hipoalbuminemia, proteinuria, sedimento urinario activo, hipocomplementemia y pruebas positivas para anticuerpos incluidos los ANA, dsDNA y antiSmith (Sm). Tales pacientes pueden desarrollar posteriormente características multisistémicas del LES durante un período de meses o años^{12,13}. Para realizar el diagnóstico es necesario que el paciente cumpla con al menos 4 de los 11 criterios establecidos por la ACR en 1997, o al menos 4 de los 17 criterios de la SLICC revisados en 2012^{7,8}. En el caso de nuestro paciente éste cumplía con 5 de los criterios clínicos (artritis, pleuritis, alopecia, úlceras bucales y fiebre) así como 2 de los criterios serológicos (ANA, antiSm) según los criterios ACR para el diagnóstico de LES, previa exclusión de otras entidades diagnósticas y procesos infecciosos.

Durante el curso de su enfermedad, la mayoría de los pacientes con LES muestran signos de afectación pulmonar, ya sea en parénquima, vasculatura, pleura y / o diafragma¹⁴. La pleuritis, la tos y / o la disnea son a menudo las primeras pistas, ya sea de afectación pulmonar o de LES^{14,15}. La afectación pleural es común en el LES, ocurre hasta en un 93 por ciento en las series de autopsias, y puede manifestarse como dolor torácico pleurítico, con o sin tos, con o sin derrame pleural, como fue el caso de nuestro paciente. Por su parte la prevalencia del LES asociado a EPID (LES-ILD, por sus siglas en inglés) es del 3 al 9%^{16,17}. Al igual que con otras enfermedades reumáticas, los tipos de LES-ILD siguen la histopatología de las diversas neumonías intersticiales idiopáticas siendo la neumonía intersticial inespecífica (NSIP, tanto celular como fibrótica), el patrón más común en el LES¹⁸.

Con respecto a exámenes complementarios, las pruebas de función pulmonar (PFP) tipo espirometría evidencian un patrón restrictivo, así como DLCO disminuido, como fue el caso de nuestro paciente. Las radiografías de tórax pueden revelar evidencia de enfermedad intersticial, pero la TAC de alta resolución es el gold estándar para determinar la presencia de EPID y su patrón, que a su vez puede correlacionarse con un diagnóstico histopatológico específico^{16,18}. En nuestro paciente se evidencia un patrón de vidrio deslustrado, sugestivo de EPID, así como la presencia de pleuritis bilateral en la TAC de tórax de alta resolución (ver Figura 1). El diagnóstico de LES-ILD es generalmente clínico, basado en la presencia de evidencia extrapulmonar y serológica de LES en combinación con los hallazgos en la TAC de alta resolución que confirma la presencia de EPID y la exclusión de otras posibles causas (Ej: Infección, toxicidad de medicamentos, insuficiencia cardíaca), como se llevó a cabo en nuestro caso.

Como ya se mencionó, la patogénesis más aceptada de esta enfermedad es la autoinmune, en la cual se basan los tratamientos actuales. Para los tipos más comunes de LES-ILD (Ej: NSIP), el agente inicial habitual es un glucocorticoide sistémico, como la prednisona de 0,5 a 1 mg / kg por día. Para los pacientes con neumonitis leve a moderada, micofenolato o azatioprina son primeras opciones razonables; mientras que ciclofosfamida o rituximab podrían ser preferibles para enfermedades más graves o rápidamente progresivas^{19,20}. En pacientes con brotes o actividad de la enfermedad (caracterizado por hipoxemia y deterioro grave en las pruebas de función pulmonar), el tratamiento se inicia con dosis altas de glucocorticoides (Ej: Metilprednisolona intravenosa 1 g al día durante tres días, o prednisona 1 a 2 mg / kg / día en pacientes menos agudos) y ciclofosfamida (vía intravenosa) o rituximab

con transición a azatioprina o micofenolato mofetilo después de 6 a 12 meses. Igualmente, el trasplante de pulmón puede ser una opción para aquellos con enfermedad avanzada²⁰. En vista de presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos (IgM Anti beta 2 glicoproteína), se inicia tratamiento antiagregante a base de aspirina 81 mg, para disminuir el riesgo de eventos tromboembólicos, que presentan estos pacientes (1.23 [IC 95% 1.15-1.32])²¹.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de LES se realiza utilizando los criterios ACR (1997) o SLICC revisados (2012), los cuales toman en cuenta hallazgos clínicos y serológicos. Se debe sospechar LES-ILD, clínicamente, en aquel paciente con dolor torácico pleurítico con o sin derrame pleural, con o sin tos y disnea progresiva durante el ejercicio.

Como se evidencia en nuestro caso, esta entidad se considera un reto clínico debido a los subgrupos epidemiológicos, basados en raza, sexo y edad los cuales tienden a tener diferentes grados de actividad y pueden diferir en la prevalencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35:75.
2. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39:257.
3. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, et al. Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus* 2010; 19:119.
4. Prete PE, Majlessi A, Gilman S, Hamideh F. Systemic lupus erythematosus in men: a retrospective analysis in a Veterans Administration Healthcare System population. *J Clin Rheumatol* 2001; 7:142.
5. Chung SA, Tian C, Taylor KE, et al. European population substructure is associated with mucocutaneous manifestations and autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2448.
6. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1714.
7. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677.
8. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G Jr, et al. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus

erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus* 2014; 23:3.

9. Hellman DB, Kirsch CM, Whiting-O'Keefe Q, et al. Dyspnea in ambulatory patients with SLE: prevalence, severity, and correlation with incremental exercise testing. *J Rheumatol* 1995; 22:455.

10. Nakano M, Hasegawa H, Takada T, et al. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology* 2002; 7:45.

11. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1251.

12. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50:85.

13. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:217.

14. Keane MP, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55:159.

15. Kim JS, Lee KS, Koh EM, et al. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:9.

16. Nakano M, Hasegawa H, Takada T, et al. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology* 2002; 7:45.

17. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20:48.

18. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44:585.

19. Tse JR, Schwab KE, McMahon M, Simon W. Rituximab: an emerging treatment for recurrent diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24:756.

20. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008; 58:521.

21. Yusuf HR, Hooper WC, Beckman MG, et al. Risk of venous thromboembolism among hospitalizations of adults with selected autoimmune diseases. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38:306.