

# Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo y vasculitis

C. González Pérez, A. Cortes Caballero

El pulmón es un sitio común de complicaciones de la enfermedad sistémica del tejido conectivo (ETC), la afectación pulmonar puede presentarse de varias maneras, por lo que es importante una realización de una buena historia clínica, un examen físico, pruebas serológicas, imágenes diagnósticas y en ocasiones una biopsia pulmonar para llegar al diagnóstico; entre los patrones de lesión pulmonar podemos encontrar la neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía intersticial usual (NIU), neumonía organizada (NO), bronquiectasias, bronquiolitis obliterante (BO) e hipertensión arterial pulmonar (HTP). La prevalencia de cada entidad varía según la entidad de la enfermedad específica<sup>(3)</sup>.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una de las manifestaciones más comunes y clínicamente importantes de la enfermedad del tejido conectivo (ETC), ya que es responsable de alrededor del 25% de todas las muertes; por lo tanto, una identificación temprana de pacientes con alguna manifestación pulmonar cambia el manejo. La detección, la clasificación diagnóstica diferencial y la estadificación del patrón neumológico de los hallazgos se basan en gran medida en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR)<sup>(2)</sup>.

Aunque la enfermedad intersticial pulmonar a menudo ocurre en pacientes con enfermedad del tejido conectivo conocida, también puede ser la primera y única manifestación de ETC previamente no diagnosticada<sup>(1)</sup>.

## ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, de distribución universal y con un impacto muy importante sobre la vida del paciente, con una prevalencia mundial entre el 0,2 y el 1,2%, y mayor frecuencia en mujeres que en varones (relación 3:1) y en áreas urbanas; en nuestro país con una prevalencia del 0,5%, la cual es mayor en mujeres y en áreas urbanas, y una incidencia anual de 8,3 casos por cada 100.000 adultos mayores de 16 años<sup>(4)</sup>.

La AR es una enfermedad sistémica autoinmune progresiva caracterizada por síntomas articulares y extraarticulares, siendo el pulmón el sitio más frecuente de enfermedad extraarticular. Dentro del pulmón, las manifestaciones de la AR varían y pueden incluir enfermedades de las vías respiratorias, parenquimatosas, vasculares y/o pleurales. Las manifestaciones de la enfermedad pulmonar en la AR suelen seguir al desarrollo de la enfermedad articular, pero en algunos casos la afectación pulmonar es la primera manifestación de la AR y es la forma más agresiva de la enfermedad<sup>(5)</sup>.

## Afectación pleural

- **Nódulos reumatoides:** los nódulos pueden ser únicos o múltiples y típicamente se encuentran en regiones pleurales o subpleurales, ocasionalmente con cavitación. Los nódulos reumatoides tienen un buen pronóstico y pueden aparecer y desaparecer con el tiempo. Se deben descartar

**TABLA 1.** Características de la afectación pulmonar en las enfermedades del tejido conjuntivo.\*

Compromiso pulmonar	ES	AR	SS	EMTC	PM/DM	LES
<b>EPI</b>						
Aparición	Probable	Común	Posible	Común	Probable	Inusual
Clase EPI	NINE (80-90%) NIU (10-20%)	NIU (50-60%) NINE, NO, NID	NINE (28-60%), NIL	NINE	NINE, NO, NIU, DAD	
<b>HTP</b>						
Aparición	Probable	Inusual	Inusual	Probable	Inusual	Inusual
Clase EPI	HTP, HTP-EPI			HTP, HTP-EPI		
<b>Enfermedad de las vías respiratorias</b>						
Aparición	Inusual	Común	Común	Posible	Inusual	Posible
Clase EPI	BF, BO, BQ			BO	BO	
<b>Otras EPV</b>						
Aparición	Inusual	Inusual	Posible	Probable	Posible	Probable
Clase EPI	EP			EP	EP	EP, HTPTC
<b>Pleura</b>						
Aparición	Inusual	Común	Posible	Posible	Inusual	Probable
Clase EPI	Pleuritis		Pleuritis	Derrame pleural	Derrame pleural, engrosamiento pleural	
Aparición	Inusual	Inusual	Inusual	Inusual	Inusual	Común
Clase EPI						

NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual; NO: neumonía organizativa; NID: neumonía intersticial descamativa; NIL: neumonía intersticial linfocítica; DAD: daño alveolar difuso; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HTP-EPI: hipertensión pulmonar relacionada con enfermedad pulmonar intersticial; ES: esclerosis sistémica; AR: artritis reumatoide; SS: síndrome de Sjögren; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; PM/DM: polimiositis/dermatomiositis; LES: lupus eritematoso sistémico; BF: bronquiolitis folicular; BO: bronquiolitis obliterante; BQ: bronquiectasias; EPV: enfermedad pulmonar vascular; EP: embolismo pulmonar; HTPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HAD: hemorragia alveolar difusa.

\*Mathai SC, et al. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016; 352: h6819.

neoplasias e infecciones, pero una vez que se realiza el diagnóstico, normalmente no se requiere una terapia específica.

- **Compromiso pleural:** la pleuritis y los derrames pleurales son las formas más comunes de enfermedad pleural en la AR. Los derrames de AR tienen características de exudado y son estériles, a menudo con glucosa baja (80%) y pH bajo (71,4%). Los derrames pleurales a menudo se resuelven espontáneamente con el tiempo. Al igual que con los nódulos pulmonares reumatoideos, se debe considerar y descartar infección y malignidad, si corresponde.

### Afectación parenquimatosa

La enfermedad pulmonar intersticial hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos del parénquima pulmonar clasificados por distintas características clínicas, patológicas y radiográficas. Las formas más comunes de EPI asociadas con la AR son la NIU y la NINE; sin embargo, se han reportado neumonía organizada (NO), neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial linfocítica (NIL), daño alveolar difuso y neumonía intersticial aguda (NIA).

Los antecedentes familiares de AR y, en algunos estudios, el sexo masculino son factores de riesgo para desarrollar AR-EPI<sup>(7)</sup>.

### Afectación de vía aérea (bronquiolitis, bronquiectasias)

La prevalencia de enfermedad de las vías respiratorias en la AR es alta; ocurre en el 39% al 60% de los pacientes. Cualquier parte de las vías respiratorias puede estar involucrada, incluidas las vías respiratorias grandes (superior e inferior) y las vías respiratorias pequeñas distales.

Las manifestaciones más frecuentes son bronquiectasias, bronquiolitis, hiperreactividad bronquial y artritis cricoaritenoides<sup>(6)</sup>.

### Enfermedad vascular

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) es extremadamente rara en la AR. La forma más frecuente de afectación vascular es la vasculitis reumatoide, esta condición conlleva una morbilidad y mortalidad significativa, pero la afectación primaria del pulmón es rara.

## ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad autoinmune sistémica rara con una característica superpuesta de al menos dos enfermedades del tejido conjuntivo, incluido el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis sistémica (ES), la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM) y la artritis reumatoide (AR) junto con la presencia de un anticuerpo distintivo, anti-U1-ribonucleoproteína (RNP); además, su incidencia es desconocida, afectando a todas las razas, y sus manifestaciones clínicas son similares en todos los grupos étnicos.

La afectación pulmonar ocurre en casi el 73% de los pacientes, y la disnea es el síntoma más común. Los pacientes también pueden permanecer asintomáticos hasta que surjan consecuencias fatales. Otros síntomas incluyen tos, dolor torácico pleurítico, sibilancias y hemoptisis. Las manifestaciones pulmonares pueden incluir derrame pleural, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), vasculitis pulmonar, enfermedad tromboembólica, hemorragia alveolar, infecciones y enfermedad obstructiva de las vías respiratorias<sup>(21)</sup>.

Los marcadores inmunológicos incluyen títulos altos de anticuerpos antinucleares con patrón moteado (normalmente más de 1.280), títulos altos de anticuerpos anti-U1-RNP y anticuerpos anti-U1 de 70 kD. Los datos muestran que el 65% de los pacientes con

EMTC tienen factor reumatoide positivo y el 50% de los pacientes tienen anti-CCP positivo. La enzima muscular está por encima de lo normal en la mayoría de los pacientes con características de miositis. El anticuerpo antifosfolípido se asocia con hipertensión pulmonar. Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, anticentrómero, anti-Scl-70 y anti-PM-1 suelen estar ausentes.

### ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo, que se caracteriza por una disregulación inmunitaria y una fibrosis progresiva que afecta típicamente a la piel, con afectación variable de los órganos internos. Es una patología rara que afecta principalmente a mujeres jóvenes y de mediana edad, lo que resulta en una morbilidad y mortalidad desproporcionada. Se define clínicamente por la extensión de la afectación de la piel: **sinusal** (sin lesiones evidentes), **limitada** (piel debajo de los codos y rodillas afectada, pero no el tronco; la cara y el cuello pueden verse afectados) y **difusa** (piel del tronco, hombro, pelvis y cara afectada)<sup>(1)</sup>.

Actualmente, la enfermedad pulmonar intersticial es la causa más común de muerte entre los pacientes con ES, con una prevalencia de hasta el 30% y una mortalidad a 10 años de hasta el 40%. La enfermedad pulmonar intersticial es más común entre los afroamericanos y en pacientes con la forma cutánea difusa de ES, anticuerpos anti-Scl-70/antitopoisomerasa I y en ausencia de anticuerpos anticentrómero<sup>(14)</sup>. Los títulos de anticuerpos antitopoisomerasa I se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la actividad de la EPI.

Clínicamente, la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica se presenta con mayor frecuencia con disnea, tos y un patrón de neumonía intersticial inespecífico en la tomografía computarizada, con una minoría de casos que cumplen los criterios de neumonía intersticial habitual.

El riesgo de desarrollar EPI es mayor en las primeras etapas del curso de esta enfermedad. Las pruebas funcionales respiratorias pueden ser útiles cada 4-6 meses durante los primeros 3 años después de un diagnóstico, para garantizar la detección temprana y monitorizar la progresión<sup>(15)</sup>. Las pruebas funcionales respiratorias en pacientes con EPI asociada a esclerosis sistémica, generalmente muestran un patrón restrictivo, con capacidad vital forzada (FVC) y capacidad de difu-

sión del pulmón para monóxido de carbono (DLco) reducidas. Sin embargo, incluso en pacientes con datos de fibrosis clara en la TACAR, la FVC puede ser normal. Dado que una reducción de la DLco puede ser el resultado de hipertensión pulmonar y/o enfisema en lugar de, o además de, EPI es importante que la DLco se interprete dentro del contexto clínico completo y se recomienda que los pacientes se sometan a pruebas de detección de hipertensión pulmonar para garantizar una detección temprana<sup>(14)</sup>.

La terapia estándar ha sido tradicionalmente combinaciones de inmunosupresores, particularmente micofenolato o ciclofosfamida. Según nuevos estudios, los inmunosupresores pueden complementarse con terapias biológicas y antifibróticas (nintedanib) dirigidas, mientras que el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas y el trasplante de pulmón se reservan para casos refractarios<sup>(13)</sup>.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Es la enfermedad del tejido conectivo más común que se asocia con manifestaciones pulmonares. Aunque el LES potencialmente puede afectar cualquier órgano, la afectación del pulmón se observa durante el curso de la enfermedad en la mayoría de los casos. La prevalencia de afectación pulmonar es del 33-50% de los pacientes con LES. Además, cualquier parte a nivel pulmonar puede verse afectada por la propia enfermedad. La enfermedad intersticial es menos común que en otras formas de enfermedad del tejido conectivo y afecta solo al 1-15% de los pacientes. Los pacientes con LES tienen mayores tasas de infecciones pulmonares (67%) y de cáncer de pulmón<sup>(1)</sup>.

## Afectación pleural

La pleuritis constituye la manifestación torácica más común en LES. El síntoma principal es dolor pleurítico que se presenta en el 45-60% de los pacientes, habitualmente se acompaña de fiebre, tos y disnea. En ocasiones, el derrame pleural puede ser asintomático (50%) y detectarse solo radiológicamente. Habitualmente se trata de derrames pequeños y bilaterales, aunque también puede ser unilateral. Tienden a ser evanescentes y recurrentes.

## Neumonitis aguda

Tiene una prevalencia variable, entre el 2 y el 9%, se asocia a títulos elevados de anticuerpos anti-dsDNA.

Presenta un inicio agudo e inespecífico con tos y se asocia en ocasiones con hemoptisis, disnea y fiebre. En casos graves puede existir hipoxemia e incluso insuficiencia respiratoria aguda. Puede ser la manifestación inicial de LES hasta en la mitad de los pacientes que la presentan. La imagen radiológica característica consiste en infiltrados alveolares uni o bilaterales, habitualmente de predominio basal.

El establecimiento de neumonitis lúpica es casi siempre simultáneo con una exacerbación de la enfermedad en general con afección multiorgánica (p.ej., afección renal y serositis). Ocurre en la mayoría de casos en presencia de anticuerpos anti-SSA (82%). Por lo tanto, la combinación de neumonitis con afección multiorgánica y positividad para anti-SSA apoyan el diagnóstico<sup>(8)</sup>.

## Enfermedad pulmonar intersticial crónica

Tiene una prevalencia entre el 3 y 8%, además se ha observado que incrementa con la duración de la enfermedad, suele predominar en hombres mayores de 50 años con LES de presentación tardía o de larga evolución (> 10 años). El curso habitualmente es insidioso, pero puede presentarse posterior a uno o más episodios de neumonitis aguda. Generalmente consiste en disnea de esfuerzo, dolor pleurítico ocasional, tos no productiva y estertores bibasales. En estadios tempranos las imágenes radiográficas pueden ser normales o mostrar opacidades lineales irregulares. La TAC de alta resolución define la presencia y el patrón de la enfermedad, pudiendo observar alguno de los siguientes patrones:

- Neumonía intersticial no específica (NINE): vidrio despulido en parches y anomalías reticulares.
- Neumonía intersticial usual (NIU): opacidades reticulares con panal de abeja de predominancia subpleural y basal, con o sin bronquiectasias por tracción.
- Neumonía linfocítica intersticial (NIL): menos habitual. Opacidades en vidrio despulido difusas, anomalías reticulares y quistes perivascuales.

En el LES es característico encontrar un patrón restrictivo, una capacidad de difusión de monóxido de carbono disminuida y desaturación con el ejercicio<sup>(10)</sup>. La severidad de la afección pulmonar no guarda relación con marcadores serológicos. Sin embargo, se ha descrito asociación con anti-Ro/SSA hasta en el 80% de los pacientes<sup>(9)</sup>.

### Hemorragia alveolar difusa (HAD)

Su prevalencia es variable (0,6-5,7%), describiéndose una fuerte asociación con actividad de la enfermedad; particularmente con nefritis tipos III y IV (90%), títulos elevados de anti-dsDNA, complemento bajo y manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>(11)</sup>.

La mayoría de casos descritos ocurren en mujeres, encontrándonos un cuadro clínico consistente en disnea, disminución de hemoglobina, infiltrados radiográficos cambiantes asociado o no con hemoptisis (ausente hasta en el 30-50%)<sup>(12)</sup>. Dentro de las características radiológicas que sugieren la presencia de HAD (hemorragia alveolar difusa) se incluyen la aparición súbita de infiltrados, pobre respuesta a antibióticos y la rápida resolución radiográfica tras el manejo con corticosteroides<sup>(8)</sup>.

### POLIMIOSITIS-DERMATOMIOSITIS

Las miopatías inflamatorias idiopáticas incluyen polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y dermatomiositis clínicamente amiopática (CADM). Cada una de estas está asociada con diversos grados de compromiso de los músculos, la piel, las articulaciones y los pulmones. La afectación pulmonar en forma de EPI puede variar de subclínica a rápidamente progresiva y fatal<sup>(16)</sup>. La prevalencia informada de EPI en la miositis varía del 20 al 78%, y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad<sup>(1)</sup>.

Muchos pacientes con PM/DM tienen anticuerpos específicos de miositis y asociados a miositis (MSA/MAAs) que dan como resultado fenotipos clínicos distintos. Entre estos MSAs, los anticuerpos anti-aminoacil-tRNA y los anticuerpos antifactor de diferenciación de melanoma 5 tienen altas tasas de EPI. Los corticosteroides son el pilar del tratamiento, aunque la adición de otra terapia inmunosupresora suele ser necesaria para lograr el control de la enfermedad<sup>(17)</sup>.

### SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por deterioro de las funciones de las glándulas exocrinas y afectación de múltiples órganos. La enfermedad puede ser primitiva (síndrome de Sjögren primario, SSp) o asociado a otras enfermedades sistémicas autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR) o la esclerosis sistémica (ES).

Dentro de las manifestaciones extraglandulares, las pulmonares aparecen como una de las más frecuentes manifestaciones sistémicas, con una prevalencia que oscila entre el 9 y el 24%<sup>(18)</sup>. Entre las manifestaciones pulmonares, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) representa la afectación pulmonar más frecuente en pacientes con SSp, aunque también se pueden detectar anomalías de las vías respiratorias, como la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, asociando la afectación pulmonar un riesgo cuatro veces mayor de mortalidad después de 10 años de enfermedad<sup>(1)</sup>.

La afectación pulmonar se asocia principalmente con manifestaciones sistémicas, hipergammaglobulinemia y anticuerpos anti-SSA y anti-SSB. Otros marcadores biológicos propuestos como factores de riesgo de afectación pulmonar incluyen la presencia de anticuerpos antinucleares o factores reumatoides<sup>(20)</sup>.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) tiene una prevalencia del 28-61%, siendo el patrón más común, la neumonía intersticial inespecífica (41-45%), seguida de la neumonía intersticial habitual (10%) y la neumonía organizativa (4%)<sup>(19)</sup>. La neumonía intersticial linfocítica es muy típica del síndrome de Sjögren, pero ocurre solo en unos pocos casos, con una prevalencia del 4-9%.

Aunque es poco común, también podemos encontrar pacientes con hipertensión pulmonar (HP) asociada; aparece como una de las complicaciones más graves en estos pacientes con una tasa de supervivencia de aproximadamente el 70% a 1 año y alrededor del 65% a 3 años. Típicamente, el síndrome de Sjögren primario precede al diagnóstico de HP, aunque puede ser un presentación de la manifestación de la enfermedad.

En las pruebas funcionales pulmonares podemos observar un patrón restrictivo, caracterizado por reducción de la capacidad vital forzada (FVC), aumento del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), asociado con una disminución de la capacidad de difusión del pulmón de monóxido de carbono (DLCO), incluso en ausencia de síntomas<sup>(18)</sup>.

### VASCULITIS

#### Vasculitis ANCA+

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son autoanticuerpos específicos para antígenos ubicados en los gránulos citoplasmáticos de los

neutrófilos y los lisosomas de los monocitos. Los ANCA se asocian con un espectro de vasculitis necrotizante que incluye granulomatosis con poliangéitís, poliangéitís microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangéitís. La vasculitis pulmonar y la inflamación y fibrosis extravasculares relacionadas son componentes frecuentes de la vasculitis ANCA.

Las vasculitis ANCA son la principal causa de vasculitis que afecta al pulmón. La afectación pulmonar ocurre en casi la mitad de los pacientes con granulomatosis con poliangéitís (GPA) en el momento del diagnóstico. Las lesiones patológicas pulmonares agudas características incluyen capilaritis hemorrágica, arteritis necrotizante e inflamación granulomatosa necrotizante. Aproximadamente del 70 al 90% de los pacientes con GPA eventualmente desarrollarán evidencia de enfermedad pulmonar durante el curso de su enfermedad, como hemorragia pulmonar, nódulos, masas, cavidades o lesiones inflamatorias de las vías respiratorias. En la poliangéitís microscópica (MPA), la prevalencia general de la vasculitis pulmonar, típicamente presentada como hemorragia alveolar difusa causada por capilaritis pulmonar, es de alrededor del 35 al 50%<sup>(22)</sup>.

### **Etiología de vasculitis pulmonar** **Causas más frecuentes**

- Vasculitis ANCA y granulomatosis.
- Granulomatosis con poliangéitís.
- Poliangéitís microscópica.
- Granulomatosis eosinofílica con poliangéitís.

### **Causas menos frecuentes**

- Otras vasculitis sistémicas:
  - Enfermedad de la membrana basal antiglomerular.
  - Vasculitis IgA.
  - Enfermedad de Behçet.
  - Vasculitis crioglobulinémica.
  - Arteritis de Takayasu.
- Enfermedades autoinmunes:
  - Lupus eritematoso sistémico.
  - Síndrome antifosfolípido.
  - Sarcoidosis.
  - Artritis reumatoide.
- Infecciones:
  - Micobacterias, sífilis, rickettsias.
  - Hongos: aspergilosis, histoplasmosis.

- Herpes zóster.
- Malignidad.
- Vasculitis ANCA inducida por fármacos:
  - Propiltiouracilo, difenilhidantoína, cocaína adulterada con levamisol.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016; 352: h6819.
2. Rehbock B. Pulmonale Beteiligung bei kollagenosen. *Der Radiologe*. 2015; 55(3): 241-54.
3. Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging*. 2009; 24(4): 299-309.
4. Ruano CA, Lucas RN, Leal CI, Lourenço J, Pinheiro S, Fernandes O, et al. Thoracic manifestations of connective tissue diseases. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015; 44(1): 47-59.
5. García de Yébenes MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto sociosanitario. *Reumatol Clin Supl*. 2018; 14 (Suppl 2): 3-6.
6. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41(2): 225-36.
7. Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, Kono M, Hozumi H, Hashimoto D, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med*. 2012; 106(8): 1164-9.
8. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso sistémico: afección pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa. *Reumatol Clin*. 2018; 14(5): 294-300.
9. Keane MP, Lynch 3rd JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000; 55: 159-66.
10. Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Med*. 2011; 40: e41-51.
11. Kwok SK, Moon SJ, Ju JH, Park KS, Kim WU, Cho CS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of catholic university of Korea. *Lupus*. 2011; 20: 102-7.
12. Krause M, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2012; 32: 587-600.
13. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(3): 304-20.
14. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019; 20(1): 13.
15. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390 (10103): 1685-99.

16. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(3): 297-301.
17. Long K, Danoff SK. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Chest Med.* 2019; 40(3): 561-72.
18. Palm O, Garen T, Enger TB, Jensen JL, Lund MB, Aalokken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality-a retrospective study based on registry data. *Rheumatology.* 2013; 52(1): 173-9.
19. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 Suppl 126 (4): 291-300.
20. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev.* 2016; 25: 110-23.
21. Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed connective tissue disease. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls; 2021.
22. Alba MA, Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of ANCA-Associated Pulmonary Vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018; 39(4): 413-24.