

Revisión

Hemorragia alveolar difusa en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico

Marco Ulises Martínez-Martínez^{a,b,*} y Carlos Abud-Mendoza^a

^a Unidad de Investigaciones Reumatológicas, Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto», San Luis Potosí, México

^b Hospital General de Zona N.º 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Luis Potosí, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de octubre de 2013

Aceptado el 14 de febrero de 2014

On-line el 3 de abril de 2014

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Hemorragia alveolar difusa

Infecciones

R E S U M E N

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una manifestación rara pero potencialmente fatal en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). La patogenia de esta manifestación es desconocida, aunque los pacientes se presentan con datos clínicos de actividad del LES en el momento de la hemorragia; estudios de histopatología han implicado depósitos de complejos inmunes e infiltrado celular (capilaritis). El cuadro clínico clásico de la enfermedad consiste en disnea, descenso en la hemoglobina e imágenes radiográficas alveolares difusas habitualmente, con o sin la presencia de hemoptisis. Se han identificado diversos factores asociados a mortalidad, entre los que se encuentran la ventilación mecánica, falla renal e infecciones; estas últimas se han descrito como frecuentes en diversas series, aunque principalmente son bacterianas, también pueden observarse infecciones fúngicas invasivas como aspergilosis. El tratamiento de la HAD se ha basado en pulsos de metilprednisolona; pueden ser útiles también, ciclofosfamida (uso controversial), plasmaféresis, inmunoglobulina y rituximab.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations, treatment, and prognosis

A B S T R A C T

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) in patients with systemic lupus erythematosus is a rare but potentially fatal condition. Although the pathogenesis of this condition is unknown, high disease activity is the main characteristic; moreover, histopathology in some studies showed alveolar immune complex deposits and capillaritis. Clinical features of DAH include dyspnea, a drop in hemoglobin, and diffuse radiographic alveolar images, with or without hemoptysis. Factors associated with mortality include mechanical ventilation, renal failure, and infections. Bacterial infections have been reported frequently in patients with DAH, but also invasive fungal infections including aspergillosis. DAH treatment is based on high dose methylprednisolone; other accepted therapies include cyclophosphamide (controversial), plasmapheresis, immunoglobulin and rituximab.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Diffuse alveolar hemorrhage

Infections

Introducción

Han pasado más de 100 años desde la descripción de Osler en una de las pacientes del grupo de eritema, que se asume presentó hemorragia pulmonar con lupus eritematoso sistémico (LES)¹. La HAD en la actualidad, continúa siendo una de las complicaciones más devastadoras en pacientes con LES; tiene una mortalidad elevada² y representa un reto diagnóstico y terapéutico para el reumatólogo.

La frecuencia de la enfermedad varía dependiendo de la serie evaluada, desde el 0,6³ hasta el 5,4%⁴ de las cohortes de lupus y desde el 0,5⁵ hasta el 9%² de los ingresos hospitalarios, el 5,7% de los ingresos a terapias intensivas⁶ y el 12,3% de autopsias⁷. Al igual que en el LES, la frecuencia es mayor en mujeres y, aunque la mayoría de las series de casos informan que la hemorragia pulmonar se presenta en etapas tempranas, la media o mediana de evolución del LES en el momento de la HAD va desde 6 meses⁸ hasta 14,1 años⁴ (tabla 1).

El conocimiento que tenemos de esta mortal asociación se basa en los informes y las series de casos; la tabla 1 muestra las principales series; la mayoría de los escritos provienen principalmente de países asiáticos y latinoamericanos, en particular de México.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: c.abud@hotmail.com (M.U. Martínez-Martínez).

Tabla 1
Series seleccionadas, características demográficas

Autores, año publicación	País	No. episodios	Frecuencia	Mujeres	Edad	Evolución LES	Descenso hemoglobina
Araujo et al., 2012 ⁹	Brasil	28	1,6% ^a	LESJ: 77%	LESJ: 15,3 ^d	LESJ: 2,6 a ^d	LESJ: 2,9 g/dL ^d
Martínez-Martínez y Abud-Mendoza, 2011 ²	México	29	9% ^b	LES: 87%	LES: 28,7 ^d	LES: 5,6 a ^d	LES: 5,5 g/dL ^d
Kwok et al., 2011 ¹⁰	Corea del Sur	21	1,4% ^b	75,9%	25,1 ^d	1,5 a ^d	3,4 g/dL ^d
Shen et al., 2010 ¹¹	China	29	1,4% ^b	90,5%	29,7 ^d	5,4 a ^d	2,1 g/dL ^d
Rojas-Serrano et al., 2008 ³	México	14	0,6% ^a	86,2%	31 ^e	42 m ^e	32 g/L ^e
Cañas et al., 2007 ⁶	Colombia	7	5,7% ^c	92,8%	22,4 ^d	–	–
Badsha et al., 2004 ¹²	Singapur	22	1,5% ^a	71,4%	24,3 ^d	15,7 m ^d	–
Chang et al., 2002 ⁵	Taiwán	8	0,5% ^b	91%	31,6 ^d	0,96 a ^e	3,2 g/dL ^d
Lee et al., 2001 ¹³	Corea	9	–	100%	32,5 ^e	36 m ^e	3,0 g/dL ^e
Santos-Ocampo et al., 2000 ¹⁴	EE. UU.	11	1% ^b	100%	26 ^e	2 m ^e	1,9 g/dL ^e
Lee et al., 2000 ⁸	Korea	6	–	81,8%	31,1 ^d	4,5 a ^d	–
Liu et al., 1998 ¹⁵	Taiwán	13	4,3% ^b	83,3%	28 ^d	6 m ^d	2,1 g/dL ^d
Zamora et al., 1997 ¹⁶	EE. UU.	19	3,7% ^b	92,3%	26 ^d	23 m ^d	2,4 g/dL ^d
Koh et al., 1997 ¹⁷	Singapur	10	–	68,4%	27 ^e	31 m ^e	7,1% Ht ^d
Barile et al., 1997 ⁴	México	34	5,4% ^b	80%	25 ^e	21,5 m ^d	–
Schwab et al., 1993 ¹⁸	EE. UU.	8	–	94,1%	34,5 ^d	14,1 a ^d	–
Abud-Mendoza et al., 1985 ¹⁹	México	12	1,6% ^b	75%	37,9 ^d	2,3 a ^d	–
Mintz et al., 1978 ⁷	México	7	–	100%	25 ^d	24 m	–

En la serie de Lee et al.⁸ los datos fueron extraídos de 6 pacientes con lupus en 10 pacientes con HAD por diferentes causas.

a: años; Ht: hematocrito; LES: lupus eritematoso sistémico; LESA: LES adultos; LESJ: LES juvenil; m: meses; –: no informado.

^a Cohorte.

^b Ingresos hospitalarios.

^c Ingresos a UCI.

^d Media.

^e Mediana.

Patogenia y factores de riesgo

La enfermedad activa forma parte de la HAD asociada a LES; como muestra la [figura 1](#), la media o mediana de la actividad de la enfermedad es alta (mayor o igual a 12), lo que indica que la actividad de LES puede ser un factor desencadenante o al menos asociado a la HAD ([fig. 1](#)).

Adicionalmente, en las diferentes series, se destaca la importancia de la actividad de la enfermedad del LES por la elevada frecuencia de nefritis, artritis y afección neuropsiquiátrica; por ejemplo, la nefritis lúpica es informada por la mayoría de las series en más del 70% y en los que se tiene histopatología es muy frecuente la ocurrencia de las clases proliferativas ([tabla 2](#)).

Los complejos inmunes se han descrito en pacientes con HAD asociada a LES. Hughson et al.²⁰ hacen una recopilación de la literatura de 20 casos de HAD en pacientes con LES, 15 de los cuales mostraron la denominada hemorragia blanda, los 5 restantes

tuvieron capilaritis; además, se identificaron complejos inmunes en la pared alveolar en 11/15 casos de los pacientes con hemorragia blanda y en 3/5 casos de aquellos con capilaritis. En este mismo escrito, los autores describen la similitud entre la histopatología vascular observada en la hemorragia blanda con la microangiopatía renal de la nefritis lúpica²⁰.

Aunque lo mencionado indica la participación de los complejos inmunes como expresión de la actividad de la enfermedad en la patogenia de la enfermedad, Haupt et al.²¹, en estudio de 120 autopsias de pacientes con LES, en la búsqueda de explicaciones alternas, informaron de 29 pacientes con HAD en los que solo 2/29 (6,9%) no tuvieron otro factor que explicara la HAD; en 5/29 (17,2%) hubo evidencia de aspiración como factor asociado, en 7/29 (24,1%) insuficiencia cardíaca congestiva, en 9/29 (31%) infección y en 6/29 (20,7%) insuficiencia renal. Por lo que consideramos que, adicionalmente a la actividad de la enfermedad, pudiera haber otros factores condicionantes o contribuyentes de la HAD como los ya mencionados.

Las infecciones son frecuentes en HAD asociada a LES y consideramos que merecen un apartado especial dentro de esta revisión.

Se ha informado que la HAD es más frecuente en invierno²; no se sabe la causa de este hecho, sin embargo, existen enfermedades exacerbadas por el frío, incluyendo epistaxis²² y hemoptisis²³, por mencionar la asociación con el frío y la hemorragia de vías respiratorias.

Poco se conoce del tipo de respuesta inmunitaria que despierta la HAD en pacientes con LES. En un modelo de HAD inducida por pristano en ratones susceptibles de LES, se ha podido demostrar la participación de la respuesta inmunitaria innata; la gravedad o recuperación del insulto (la HAD) es dependiente de la inmunidad adaptativa con participación importante de las células B²⁴. En este mismo modelo de ratones con LES y hemorragia pulmonar, la hemorragia es precedida por infiltrado de macrófagos y neutrófilos²⁴; aunque, por otro lado, no se demostraron en este modelo depósitos de complejos inmunes²⁵.

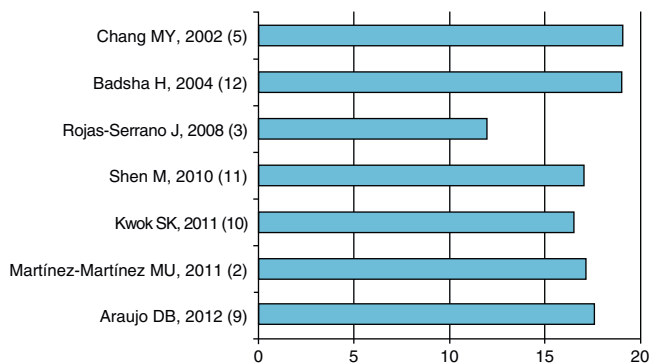


Figura 1. Media^{2,10,11,3} o mediana^{5,9,12} de actividad de la enfermedad medida por las diferentes escalas (SLEDAI^{5,9-11,3,12} o SLEDAI-2K²). Se muestra el primer autor, el año y en paréntesis la referencia. Datos extraídos de cada uno de los artículos.

Tabla 2
Manifestaciones renales, articulares y neuropsiquiátricas en pacientes con HAD descritas por las diferentes series

Autores, año	Nefritis	Artritis	Lupus NP
Araujo et al., 2012 ⁹	LESJ: 77% LESA: 80%	LESJ: 69% LESA: 73%	LESJ: 15% LESA: 20%
Martínez-Martínez y Abud-Mendoza, 2011 ²	100%	75,9%	24,1%
Kwok et al., 2011 ¹⁰	76,1%	33,3%	47,6%
Shen et al., 2010 ¹¹	90%	–	–
Cañas et al., 2007 ⁶	71,4%	57,1%	28,6%
Badsha et al., 2004 ¹²	77,3%	68,2%	31,8%
Chang et al., 2002 ⁵	100%	25%	37,5%
Lee et al., 2001 ¹³	100%	33,3%	22,2%
Santos-Ocampo et al., 2000 ¹⁴	70%	10%	10%
Lee et al., 2000 ⁸	83,3%	–	16,7%
Liu et al., 1998 ¹⁵	100%	15,4%	61,5%
Zamora et al., 1997 ¹⁶	93%	15,8%	42,1%
Barile et al., 1997 ⁴	32,4%	44,1%	14,7%
Abud-Mendoza et al., 1985 ¹⁹	66,6%	16,6%	58,3%

LESA: LES adultos; LESJ: LES juvenil; NP: neuropsiquiátrico; –: no informado.

Factores de riesgo para el desarrollo de la HAD en pacientes con LES han sido pobremente descritos por las diferentes series. Liu et al. informan de que 4 de 13 pacientes desarrollaron la HAD al tercer día de inicio del tratamiento¹⁵, además de que 3 pacientes recibieron ciclofosfamida en el mes previo. En un análisis de 21 pacientes con lupus y HAD y 83 controles con lupus sin HAD, Kwok et al.¹⁰, en el análisis univariado, informaron que los pacientes que desarrollaron HAD tuvieron más frecuentemente lupus neuropsiquiátrico, serositis, SLEDAI > 10, nefritis e hipertensión pulmonar; en el análisis multivariado, la coexistencia de lupus neuropsiquiátrico y SLEDAI > 10 se consideraron factores independientes asociados al desarrollo de HAD. En este mismo estudio no se encontraron autoanticuerpos asociados al desarrollo de HAD. La HAD puede ser la primera manifestación de LES, lo que probablemente sugiere que ésta representa una manifestación de actividad del LES. Badsha et al. informan de un incremento significativo en la actividad de la enfermedad en el mes previo al desarrollo de la HAD¹².

Características clínicas

Los criterios de inclusión de pacientes por las diferentes series aquí presentadas incluyen disnea, descenso en la hemoglobina, imágenes radiográficas pulmonares y hemoptisis; todas esas características están casi siempre presentes en los pacientes con HAD y LES; sin embargo, la hemoptisis puede no estar presente hasta en más del 50% de los pacientes, como muestra la figura 2.

Las imágenes radiológicas pulmonares se han descrito como alveolares difusas bilaterales en la mayoría de las series^{6,26}; algunas otras las informan como alvéolo-intersticiales^{12,14}, y que pueden ser unilaterales hasta en 20%¹⁴ o en parches desde el 33¹³ al 42%¹⁶. La resolución de los infiltrados radiográficos es informada por Schwab et al. 72 h¹⁸. La tomografía de alta resolución tiene mayor sensibilidad que la radiografía convencional en la detección de HAD²⁷.

En cuanto a la biopsia pulmonar, destacan algunos de los primeros estudios de Myers y Katzenstein, quienes describen vasculitis de pequeños vasos o microangitis en 4 pacientes con lupus y destacan como característica esta expresión de la HAD en el LES, así como los depósitos de complejos inmunes²⁸; actualmente, se sabe que no todos los pacientes con HAD asociada a LES muestran capilaritis y que no todos los pacientes con capilaritis tienen depósitos de complejos inmunes asociados al LES²⁰; por ejemplo, Zamora et al.¹⁶ informaron de capilaritis en 8 de 10 casos con biopsia (80%); uno de los pacientes tuvo daño alveolar difuso y el otro neumonía infecciosa. Reiteramos que muchos de los pacientes con HAD en LES

descritos en la literatura se informan con «hemorragia blanda» o sin capilaritis¹².

La difusión de monóxido de carbono es un estudio con utilidad diagnóstica en HAD cuando se encuentra incrementada, hecho que ocurre en el 91% de los pacientes de Badsha et al.¹²; por su parte, Koh et al.¹⁷ la informan en 4 de 5 pacientes en los que se realizó. Hay que destacar que este estudio implica dificultad o imposibilidad para su realización cuando los pacientes se encuentran inestables o con ventilación mecánica, como ocurre frecuentemente en la HAD.

El lavado bronquiolo-alveolar es de utilidad para determinar la concurrencia de infección³, además de servirnos para la identificación de macrófagos cargados con hemosiderina²⁹.

El perfil de autoanticuerpos que incluye anti-ADN, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti-beta2-GP1, anti-Sm, anti-Ro, anti-La y anti RNP no parece ser diferente en los pacientes con HAD comparado con pacientes con LES sin HAD¹⁰.

Se han descrito recurrencias de la enfermedad en grado variable, por lo que el haber tenido un episodio de HAD, incluso después de haber recibido tratamiento adecuado para esta, no excluye que se vuelva presentar otro episodio^{2,6,9,13-16,30}.

Los pacientes que sobreviven pueden presentar alteraciones en las pruebas de función respiratoria³¹.

Factores asociados a mortalidad

Diversas series de casos han intentado destacar los factores asociados a la mortalidad; aunque la principal condición asociada a mortalidad ha sido la ventilación mecánica^{2,10,13,16}, otros factores asociados son la escala de gravedad APACHE II^{2,5}, la elevación de azoados^{2,12} y los procesos infecciosos asociados con el evento de HAD^{10,13,16}.

Como muestra la figura 3, la mortalidad parece no haber disminuido con el paso del tiempo; en promedio, es aproximadamente del 50%, aunque hay series, como la de Santos-Ocampo et al.¹⁴, que informan de una mortalidad del 0%; en esta serie, solo el 36% requirió de ventilación mecánica, lo cual es un factor asociado a mortalidad, y otras series con mortalidad más alta, informan de mayor frecuencia de ventilación mecánica^{2,10}.

Con la mortalidad también tenemos que evaluar el tratamiento recibido, el cual evaluaremos más adelante en esta revisión.

Infecciones

Las infecciones han sido informadas por diferentes series como factor importante asociado a la HAD y en estos pacientes con HAD y LES alcanzan casi el 60%^{2,10,11,3}. Se han informado infecciones

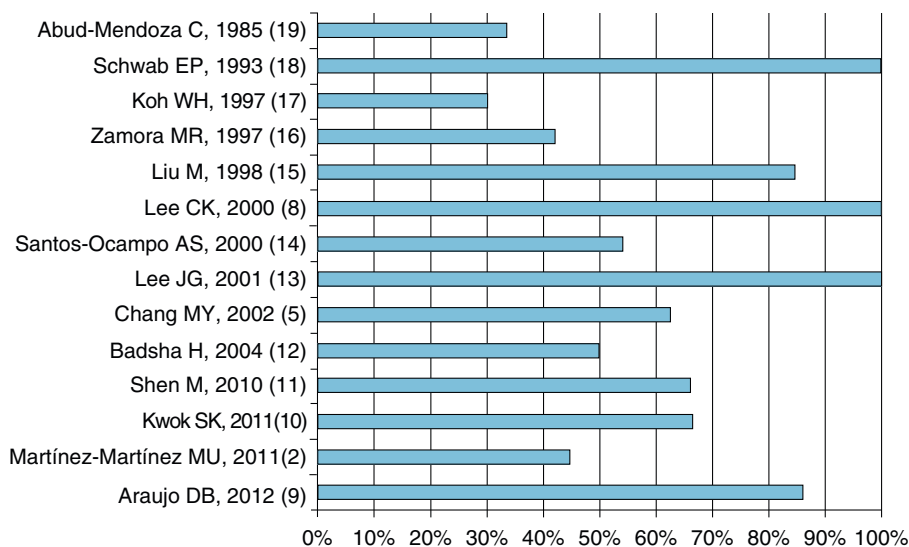


Figura 2. Presencia de hemoptisis en diferentes series. Anotamos el primer autor, el año de publicación y en paréntesis la referencia.

bacterianas, la que incluyen *Pseudomonas* sp.^{2,5,11,3,18,32}, *Staphylococcus aureus*^{2,8,16} y citomegalovirus^{2,3}; de las micosis, principalmente *Aspergillus*^{2,4,5,11,3,13,16}. Es difícil separar si las infecciones fueron en el momento del diagnóstico de la hemorragia pulmonar o una complicación posterior a esta. En este sentido, Rojas-Serrano et al.³ informaron de 14 eventos de HAD en LES, los cuales fueron evaluados durante las primeras 48 h con broncoscopia y lavado bronquiolo-alveolar, con lo que encontraron infección en el 57%; de los agentes infecciosos, destacaron *Pseudomonas aeruginosa* y *Aspergillus fumigatus*, con lo que documentaron la presencia de infección al diagnóstico de la hemorragia pulmonar por lo que pudiera ser factor precipitante o contribuyente.

Tratamiento

La tabla 3 muestra los principales tratamientos utilizados en las diferentes series, de ellos, 3 son los más frecuentemente empleados: metilprednisolona, ciclofosfamida y plasmaféresis. Los antibióticos se han incluido de forma empírica en varias series^{2,3}.

El uso de dosis altas por vía intravenosa o «pulsos» de metilprednisolona es uno de los tratamientos más utilizados en la HAD asociada a LES. En un estudio retrospectivo, Barile et al.⁴, dividieron

a 34 pacientes con HAD asociada a LES en 3 grupos: uno de pacientes que recibieron dosis de prednisona a 1 mg/kg, otro pulsos de metilprednisolona de forma «convencional» (3 g en 3 días) y uno más pulsos de metilprednisolona de forma prolongada hasta la resolución (más de 3 g); la supervivencia fue mayor para los pacientes que recibieron los pulsos de forma prolongada y menor para los que solo recibieron prednisona a 1 mg/kg.

El uso de la ciclofosfamida es controversial; mientras que Zamora et al. informaron de mortalidad mayor en los pacientes que recibieron el medicamento¹⁶, algunas series la utilizan con probable beneficio por la asociación de actividad de la enfermedad con HAD¹². Los primeros, Zamora et al.¹⁶, informaron de que todos los pacientes que recibieron ciclofosfamida requirieron ventilación mecánica, además de que 6/7 pacientes que murieron presentaban también infección, factores que en el mismo estudio se describen asociados a mortalidad, con lo que es probable que la ciclofosfamida no confiera por sí misma un incremento en la mortalidad, ya que los pacientes que la recibieron tenían más factores asociados a muerte¹⁶.

Como muestra la tabla 3, la plasmaféresis ha sido empleada en diversas series; es difícil evaluar su utilidad aislada, puesto que aunque en algunos estudios se informa mortalidad menor del 20%, los pacientes recibieron terapias combinadas con o sin

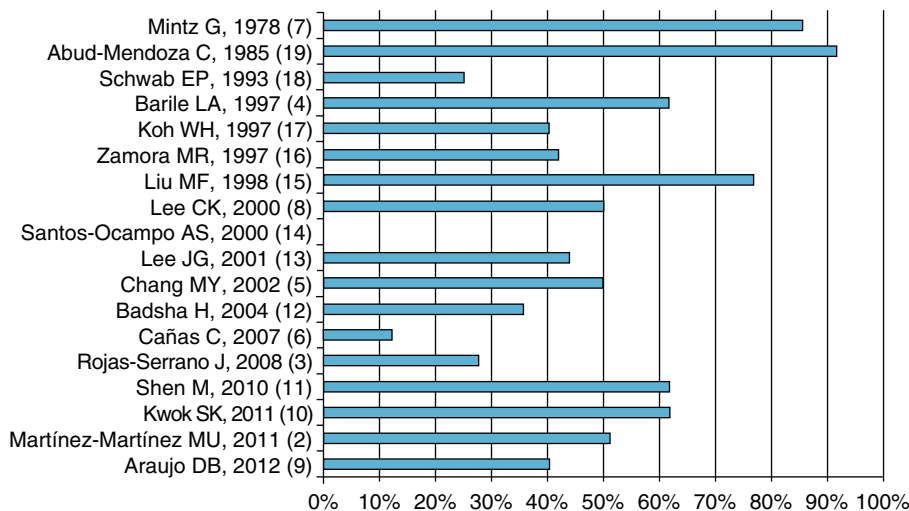


Figura 3. Mortalidad en pacientes con HAD y LES. Se muestra el primer autor, el año y la referencia en paréntesis.

Tabla 3
Tratamientos utilizados en las diferentes series

Autores, año	mPDN	Ciclofosfamida	Plasmaféresis
Araujo et al., 2012 ⁹	LESJ: 100% LESA: 100%	LESJ: 69% LESA: 47%	LESJ: 15% LESA: 20%
Martínez-Martínez y Abud-Mendoza, 2011 ²	100%	58,6%	0%
Kwok et al., 2011 ¹⁰	95,2%	38,1%	66,6%
Shen et al., 2010 ¹¹	79,3%	70,0%	10,3%
Rojas-Serrano et al., 2008 ³	57,1%	7,1%	–
Cañas et al., 2007 ⁶	100%	100%	57,1%
Badsha et al., 2004 ¹²	86,4%	86,4%	50%
Chang et al., 2002 ⁵	100%	12,5%	37,5%
Lee et al., 2001 ¹³	66,7%	33,3%	0%
Santos-Ocampo et al., 2000 ¹⁴	81,8%	70%	45,5%
Lee et al., 2000 ⁸	100%	33,3%	83,3%
Liu et al., 1998 ¹⁵	76,9%	15,4%	–
Zamora et al., 1997 ¹⁶	94,7%	52,6%	63,2%
Koh et al., 1997 ¹⁷	80%	70%	40%
Barile et al., 1997 ⁴	73,5%	5,9%	5,9%
Schwab et al., 1993 ¹⁸	87,5%	62,5%	–
Abud-Mendoza et al., 1985 ¹⁹	25%	8,3%	–

LESA: LES adultos; LESJ: LES juvenil; mPDN: pulsos de metilprednisolona; –: no informado.

ciclofosfamida⁶; lo mismo pudiéramos comentar para la inmunoglobulina por vía intravenosa, que se ha utilizado en algunas series, como la de Shen et al.¹¹, y en informes de casos.

Las terapias biológicas para HAD en LES también pudieran asociarse a beneficios que se han reportado en informes de casos, como se ha descrito el probable beneficio de rituximab^{33–35}, aunque en la serie de Martínez-Martínez y Abud-Mendoza no fue de beneficio en 2 pacientes en los que se utilizó². Hay que destacar que el mecanismo de acción de rituximab sobre autoanticuerpos pudiera no presentarse en forma rápida, como se requiere en la HAD asociada a LES; sin embargo, existen otros mecanismos de acción de la terapia depletores de células B que pudieran ser los implicados en efectos benéficos rápidos, como presentación antigénica o activación de células T reguladoras^{24,36,37}. El rituximab pudiera ser de mayor utilidad para evitar recurrencias^{2,30}.

Otras terapias incluyen trasplante de células mesenquimales de cordón umbilical³⁸, con reporte de beneficio en 4 pacientes por Shi et al.³⁹. También hay informes con oxigenación de membrana extracorpórea⁴⁰, factor VII⁴¹ y micofenolato de mofetilo⁴².

Conclusiones y perspectivas futuras

A pesar del paso del tiempo y las nuevas terapias, la HAD asociada a LES continúa siendo un reto diagnóstico-terapéutico y con mortalidad elevada; con mortalidad; la identificación de factores asociados a mortalidad y las medidas y las estrategias para disminuirlas o evitarlas pudieran mejorar la tasa de supervivencia. Requerimos de estudios controlados o continuar con la conjunción de series de casos para analizar y evaluar el potencial beneficio de las terapias actuales, que incluyen a las biológicas.

La HAD puede resultar de la unión de factores que, orquestados por la actividad de la enfermedad, concluyen en un proceso potencialmente fatal que puede estar acompañado de infecciones, falla cardíaca y renal, además de las alteraciones de inmunoregulación características del LES. Sugerimos que todo paciente con HAD sea evaluado y vigilado desde el ingreso para descartar procesos infecciosos y que debe recibir terapia integral apropiada, con la inclusión de antibióticos e inmunosupresores, con evaluaciones continuas para la identificación de factores asociados a morbimortalidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Osler W. Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences on the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases [third paper]. *Am J Med Sci.* 2009;338:396–408.
- Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20:568–74.
- Rojas-Serrano J, Pedroza J, Regalado J, Robledo J, Reyes E, Sifuentes-Osornio J, et al. High prevalence of infections in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary haemorrhage. *Lupus.* 2008;17:295–9.
- Barile L, Jara L, Medina-Rodríguez F, García-Figueroa J, Miranda-Limon J. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6:445–8.
- Chang MY, Fang JT, Chen YC, Huang CC. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: A single center retrospective study in Taiwan. *Ren Fail.* 2002;24:791–802.
- Cañas C, Tobón GJ, Granados M, Fernández L. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1947–9.
- Mintz G, Galindo LF, Fernández-Díez J, Jiménez FJ, Robles-Saavedra E, Enríquez-Casillas RD. Acute massive pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1978;5:39–50.
- Lee CK, Koh JH, Cha HS, Kim J, Huh W, Chung MP, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in patients with rheumatic diseases in Korea. Clinical presentation, treatment, survival, and outcome. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:288–94.
- Araujo DB, Borba EF, Silva CA, Campos LMA, Pereira RMR, Bonfa E, et al. Alveolar hemorrhage: Distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012;21:872–7.
- 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.
- Shen M, Zeng X, Tian X, Zhang F, Zhang X, Xu W. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a retrospective study in China. *Lupus.* 2010;19:1326–30.
- Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:414–21.
- Lee JG, Joo KW, Chung WK, Jung YC, Zheung SH, Yoon HJ, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in lupus nephritis. *Clin Nephrol.* 2001;55:282–8.
- Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Chest.* 2000;118:1083–90.
- Liu M, Lee J, Weng T, Lee Y. Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:291–5.

16. Zamora MR, Warner ML, Tuner R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76:192–202.
17. Koh WH, Thumboo J, Boey M-L. Pulmonary haemorrhage in Oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6:713–6.
18. Schwab EP, Schumacher HR, Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23:8–15.
19. Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Occurrence without hemoptysis. *J Rheumatol*. 1985;12:558–61.
20. Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:475–83.
21. Haupt HM, William G, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med*. 1981;71:791–8.
22. Tomkinson A, Bremmer-Smith A, Craven C, Roblin DG. Hospital epistaxis admission rate and ambient temperature. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1995;20:239–40.
23. Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Blaive B. Seasonal variation in cryptogenic and noncryptogenic hemoptysis hospitalizations in France. *Chest*. 2000;118:440–4.
24. Barker TT, Lee PY, Kelly-Scumpia KM, Weinstein JS, Nacionales DC, Kumagai Y, et al. Pathogenic role of B cells in the development of diffuse alveolar hemorrhage induced by pristane. *Lab Invest*. 2011;91:1540–50.
25. Chowdhary VR, Grande JP, Luthra HS, David CS. Characterization of hemorrhagic pulmonary capillaritis: Another manifestation of Pristane-induced lupus. *Rheumatology*. 2007;46:1405–10.
26. Onomura K, Nakata H, Tanaka Y, Tsuda T. Pulmonary hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging*. 1991;6:57–61.
27. Cortese G, Nicali R, Placido R, Gariazzo G, Anrò P. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol Med*. 2008;113:16–28.
28. Myers JL, Katzenstein AA. Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *American J Clin Pathol*. 1986;85:552–6.
29. Epstein CE, Elidemir O, Colasurdo GN, Fan LL. Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model. *Chest*. 2001;120:2013–20.
30. Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Recurrent diffuse alveolar haemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus: Long-term benefit of rituximab. *Lupus*. 2012;21:1124–7.
31. Pérez Aceves E, Pérez Cristóbal M, Espinola Reyna GA, Ariza Andraca R, Xibille Fridmann D, Barile Fabris LA. Chronic respiratory dysfunction due to diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus and primary vasculitis. *Reumatol Clin*. 2014;9:263–8.
32. Chang S, Yen Y, Huo A, Lee S, Huang D. Acute massive pulmonary hemorrhage after craniotomy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005;38:69–72.
33. Pinto LF, Candia L, Garcia P, Marín JJ, Pachón I, Espinoza LR, et al. Effective treatment of refractory pulmonary hemorrhage with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *Respiration*. 2009;78:106–9.
34. Pottier V, Pierrot M, Subra JF, Mercat A, Kouatchet A, Parrot A, et al. Successful rituximab therapy in a lupus patient with diffuse alveolar haemorrhage. *Lupus*. 2011;20:656–9.
35. Nellessen CM, Pöge U, Brensing KA, Sauerbruch T, Klehr H-U, Rabe C. Diffuse alveolar haemorrhage in a systemic lupus erythematosus patient successfully treated with rituximab: A case report. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:385–6.
36. Narshi CB, Haider S, Ford CM, Isenberg DA, Giles IP. Rituximab as early therapy for pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2010;49:392–4.
37. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: A pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R83.
38. Liang J, Gu F, Wang H, Hua B, Hou Y, Shi S, et al. Mesenchymal stem cell transplantation for diffuse alveolar hemorrhage in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:486–9.
39. Shi D, Wang D, Li X, Zhang H, Che N, Lu Z, et al. Allogeneic transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2012;31:841–6.
40. Patel JJ, Lipchik RJ. Systemic lupus-induced diffuse alveolar hemorrhage treated with extracorporeal membrane oxygenation: A case report and review of the literature. *J Intensive Care Med*. 2014;29:104–9.
41. Carrillo-Esper R, Elizondo-Argueta S, Sánchez-Zúñiga M de J, Carrillo-Córdova JR. Alveolar hemorrhage secondary to generalized systemic lupus erythematosus treated with recombinant activated factor VII. Case report and literature review. *Gac Med Mex*. 2007;143:83–6.
42. Samad AS, Lindsley CB. Treatment of pulmonary hemorrhage in childhood systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *South Med J*. 2003;96:705–7.