

Artículo de Investigación

## CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ENFERMEDADES DE TEJIDO CONECTIVO EN LA CAJA DE SEGURO SOCIAL. PANAMÁ.

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE ASSOCIATED WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES IN THE SOCIAL SECURITY. PANAMÁ.

Lorena Noriega-Aguirre\*, Ilsa Moreno-Del Cid †, Rolando Reyna ‡

\* Médico especialista en Neumología y Medicina Interna, servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Caja de Seguro Social. Profesora de Neumología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

† Médico especialista en Reumatología y Medicina Interna, Policlínica Manuel Ferrer Valdés Caja de Seguro Social. Profesora de Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá.

‡ Médico especialista en Radiología e Imágenes, servicio de radiología del Hospital Santo Tomás, Ministerio de Salud. Policlínica Don Alejandro de la Guardia de la Caja de Seguro Social.

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a enfermedades de tejido conectivo es la causa más común de las neumonías intersticiales. El objetivo fue describir las características de los pacientes con enfermedad de tejido conectivo, que presentan enfermedad pulmonar intersticial.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo y retrospectivo en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociado a enfermedades del tejido conectivo, con diagnósticos establecidos entre el 2015 al 2019, en la Caja de Seguro Social de Panamá.

**RESULTADOS:** Se analizaron 38 casos, en su mayoría pacientes del sexo femenino 81.58 %, con edad promedio de 57 años. La esclerosis sistémica y la artritis reumatoidea fueron las enfermedades de colágeno más frecuentes con 21.05 % cada una. La disnea, presentada por el 96.84 % y la tos en el 60.53% fueron los síntomas respiratorios más frecuentes. Los anticuerpos más frecuentes fueron los anticuerpos antinucleares en el 34.21 %, Anti Ro y factor reumatoideo en el 18.42 % de los casos. El patrón tomográfico de neumonía intersticial no específica se encontró en el 34.21 % de los casos y el valor promedio de la difusión de monóxido de carbono fue de 56 % del valor esperado. Los esteroides en el 50% y la azatioprina en el 38.24 %, fueron los tratamientos más utilizados.

**CONCLUSIÓN:** Las enfermedades del tejido conectivo más relacionadas con enfermedad pulmonar intersticial fueron la esclerosis sistémica y la artritis reumatoidea. Los síntomas respiratorios son inespecíficos, la difusión monóxido de carbono y un patrón de neumonía intersticial no específica contribuyen al diagnóstico.

#### Correspondencia:

lonoriega@gmail.com

Recibido: 18/07/2021

Aceptado: 17/05/2022

#### PALABRAS CLAVE:

Enfermedades del colágeno; enfermedad pulmonar intersticial; neumopatías intersticiales

#### KEY WORDS:

Collagen diseases; interstitial lung disease; interstitial pneumonia

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Diffuse interstitial lung disease associated with connective tissue diseases is the most common cause of interstitial pneumonia. The objective of the study was to describe the characteristics of patients with connective tissue disease, who present interstitial lung disease.

**MATERIALS AND METHODS:** Descriptive and retrospective study in patients with interstitial lung disease associated with connective tissue diseases, with diagnoses established between 2015 and 2019, in the Caja de Seguro Social of Panama.

**RESULTS:** 38 cases were analyzed, most of them female 81.58%, with an average age of 57 years.

Systemic sclerosis and rheumatoid arthritis were the most frequent collagen diseases with 21.05% each. Dyspnea in 96.84% and cough in 60.53% were the most frequent respiratory symptoms. The most frequent antibodies were antinuclear antibodies in 34.21%, Anti Ro and rheumatoid factor in 18.42% of the cases. The tomographic pattern of nonspecific interstitial pneumonia was found in 34.21% of the cases and the average value of carbon monoxide diffusion was 56% of the expected value. Steroids in 50% and azathioprine in 38.24% were the most used treatments.

**CONCLUSION:** The connective tissue diseases most associated with interstitial lung disease were systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. Respiratory symptoms are nonspecific, carbon monoxide diffusion and a pattern of nonspecific interstitial pneumonia contribute to the diagnosis.

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), son alteraciones pulmonares que afectan el tejido pulmonar intersticial o tejido de soporte pulmonar y se clasifican en 3 grupos que son: neumonías intersticiales idiopáticas, neumonías intersticiales asociadas a procesos primarios y neumonías secundarias o de causas conocidas. Estas últimas incluyen las enfermedades reumatológicas relacionadas a tejido conectivo. [1-2]

Las enfermedades del tejido conectivo son un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias sistémicas de origen autoinmune, que incluyen: artritis reumatoide, esclerosis sistémica progresiva o esclerodermia, polimiositis y dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren. Afectan a una gran diversidad de órganos y sistemas, incluyendo el sistema respiratorio, donde pueden alterar cualquier estructura, como el parénquima e intersticio pulmonar, pleura, vasos pulmonares, músculos respiratorios y estructuras óseas. La frecuencia y la forma en que se afecta el sistema respiratorio dependen de cada tipo de enfermedad del colágeno, siendo las neumonías intersticiales, la afección más frecuente y responsables de un 30 % o más de las EPID a nivel global.<sup>[3-7]</sup>

Por otra parte, alguno de los tratamientos utilizados para tratar estas entidades, también pueden producir toxicidad pulmonar, en forma de enfermedad intersticial pulmonar.<sup>[8]</sup>

Las manifestaciones pulmonares pueden ser variadas, incluyendo la ausencia de síntomas, en algunos casos, los primeros hallazgos se dan en las pruebas de función pulmonar, con disminución de la capacidad vital forzada (FVC) en la espirometría, disminución de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), disnea y/o desaturación durante la caminata de 6 minutos.<sup>[9]</sup> También pueden manifestarse con síntomas agudos, subagudos o crónicos, siendo la tos y la disnea los más comunes. El examen físico pulmonar puede ser normal o encontrarse crepitantes o sibilancias.<sup>[10]</sup> La tomografía del tórax, puede mostrar diferentes patrones radiológicos como la neumonía intersticial usual (NIU), probable NIU, indeterminada, neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía organizada criptogénica (NOC), neumonía intersticial aguda (NIA), neumonía

linfoidea (NL) y estos varían de acuerdo con la enfermedad de colágeno subyacente.<sup>[11-13]</sup>

La detección precisa de la afectación pulmonar en la enfermedad del colágeno tiene implicaciones terapéuticas y de pronóstico, un tratamiento oportuno puede conducir a mejor evolución y calidad de vida a largo plazo.<sup>[14]</sup>

Los objetivos del presente estudio fueron: describir las características clínicas, marcadores autoinmunes, función pulmonar y patrones tomográficos más frecuentes encontrados en la población que presenta enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a enfermedades de colágeno, y determinar cuáles son los tratamientos más utilizados para tratarlas en nuestro medio.

Hipotetizamos que en nuestro medio existe una relación frecuente entre la enfermedad pulmonar intersticial y las enfermedades de colágeno, y que estas contribuyen con un deterioro de la función pulmonar de los pacientes.

---

## METODOLOGÍA

---

Realizamos un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, de corte transversal, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociado a enfermedad de colágena, con diagnósticos establecidos entre el 2015 al 2019. El universo lo constituyen todos los pacientes con enfermedad de tejido conectivo del país, la muestra estudiada corresponde a casos atendidos en los servicios de Neumología del Complejo Hospitalario y de Reumatología de la Policlínica Manuel Ferrer Valdés de la Caja de Seguro Social, mayores de 18 años, con diagnóstico de enfermedad de colágeno, confirmada por reumatología, que reunían los criterios clasificatorios vigentes en cada patología, basado en las características clínicas y estudios serológicos de

marcadores autoinmunes. En adición a esto, los pacientes debían presentar enfermedad pulmonar intersticial confirmada por neumología, basada en la presencia de síntomas respiratorios, patrones tomográficos característicos y pruebas de función pulmonar. Los patrones de tomografía fueron evaluados y establecidos por médico especialista en Radiología pulmonar.

Los datos fueron tabulados y analizados en el programa EPI-INFO versión 7.2.3.1. Para el análisis univariante, con la modalidad STAT CALC de EPI INFO, se calcularon medidas de tendencia central, frecuencias y porcentajes para las variables nominales y media, mediana para las variables métricas, con el cálculo de su desviación estándar.

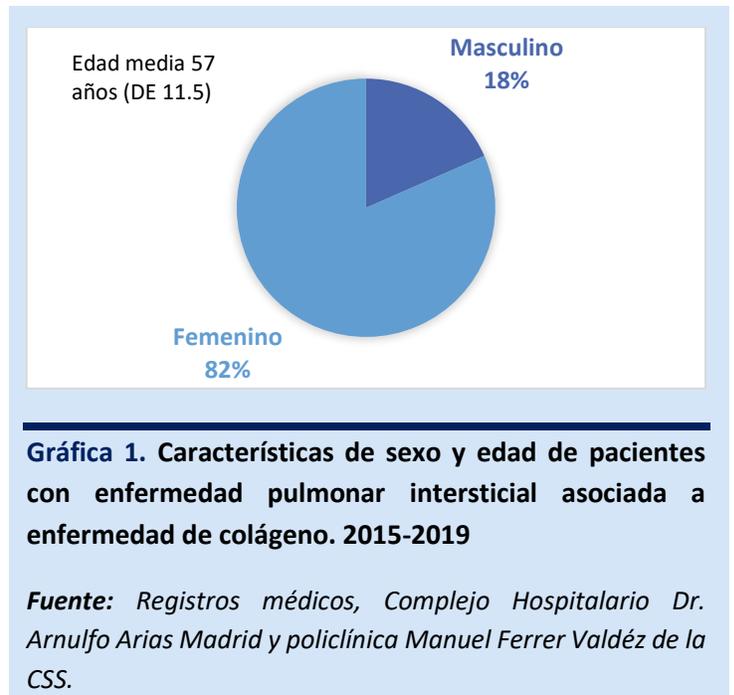
El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la Investigación del Complejo Hospitalario de la Caja de Seguro Social mediante nota CIEI-CSS-M-223-2019, con código de estudio DENADOI-SIBI-100-2019.

## RESULTADOS

Se evaluaron 38 casos, en su mayoría del sexo femenino 31 (81.58 %), con edad promedio de 57 años y desviación estándar (DE) de 11.15, principalmente procedentes de las provincias de Panamá 15 (39.47 %), Veraguas 8 (21.05 %) y Chiriquí 6 (15.79 %). (Ver Gráfica 1 y 2)

La esclerosis sistémica y la artritis reumatoidea fueron las enfermedades de colágeno más frecuentes con 8 (21.05 %) cada una, seguida de las miopatías inflamatorias/síndrome antisintetasa con 7 (18.4 %). La comorbilidad más frecuente fue el reflujo gastroesofágico en 13 (34.21 %) y los principales síntomas respiratorios, disnea en 33 (96.84 %) y tos en 23 (60.53%). (Ver Tabla 1).

El tratamiento suele ser variable, de acuerdo con el



**Gráfica 1. Características de sexo y edad de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad de colágeno. 2015-2019**

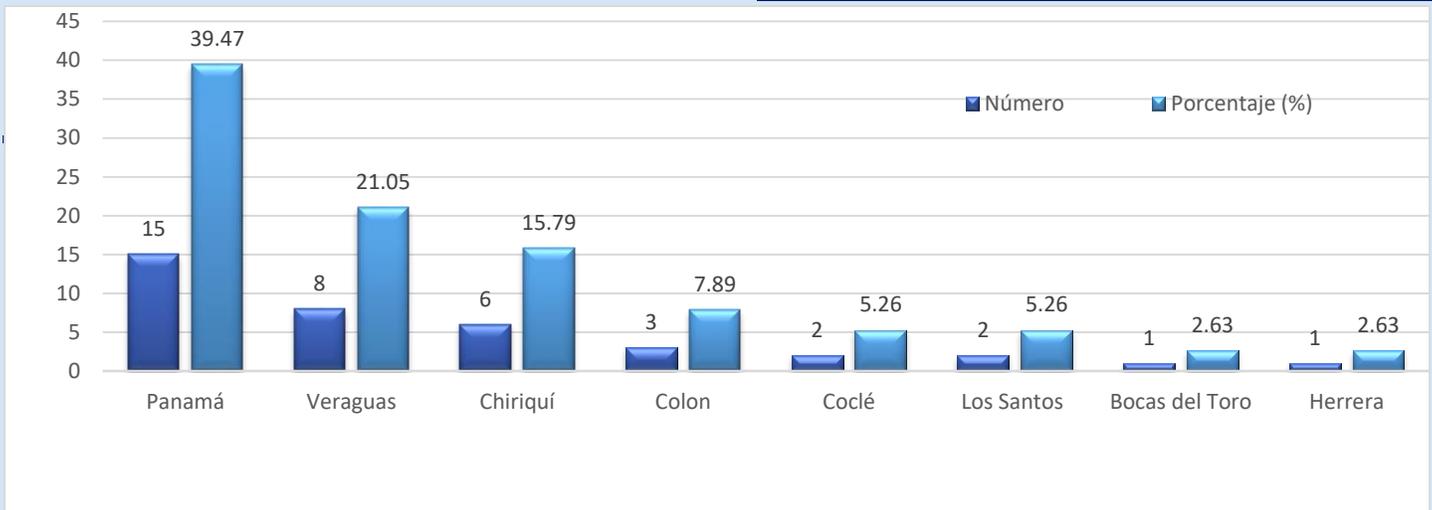
**Fuente:** Registros médicos, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid y policlínica Manuel Ferrer Valdéz de la CSS.

diagnóstico específico, pero en general los fármacos más utilizados en el grupo estudiado fueron los esteroides en 17 casos que representa el (50%) y azatioprina en 13 casos con un (38.24 %). (Ver Tabla 1).

Los anticuerpos con mayor frecuencia registrados en los expedientes fueron el ANA en 13 (34.21 %) de los casos, entre los anticuerpos específicos, los más frecuentemente reportados son los relacionados a Esclerodermia o EMTC (SCL 70, anti Centrómero, anti RNP), que en total suman 17 (44.7 %), Anti Ro en 7 (18.42 %), anti DNA en 6 (15.79) y anti CCP específico para la Artritis Reumatoide en 6 (15.79 %).

Como un anticuerpo no específico, se reportó también el factor reumatoideo en 7 (18.42 %) de los casos. (Ver Tabla 2).

Con relación a las pruebas de función pulmonar, la difusión de monóxido de carbono fue la principal alterada, con una media del 56 % (DE 20.32) del valor esperado o predicho, la capacidad vital medida por la espirometría mostró una leve disminución en el valor promedio encontrado, que fue de 71.5% (DE 18.74) (Ver Tabla 2).



**Gráfica 2.** Distribución por provincia de procedencia de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad de colágeno.

**Fuente:** Registros médicos, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid y policlínica Manuel Ferrer Valdéz de la CSS.

**Tabla 1.** Características clínicas de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad de colágena.

Características clínicas / total	38 casos	100 %
Enfermedad de colágeno	n (%)	IC – 95%
Esclerosis sistémica	8 (21.05)	(9.55-37.32)
Artritis reumatoidea	8 (21.05)	(9.55-37.32)
Miopatías /antisintetasa	7 (18.4)	(7.74-34.33)
Neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes	7 (18.4)	(7.74-34.33)
Mixta de tejido conectivo	3 (7.89)	(1.66-21.38)
Lupus eritematoso sistémico	4 (10.53)	(2.94-24.80)
Síndrome Sjögren	1 (2.63)	(0.07-13.81)
Enfermedad Indiferenciada	1 (2.63)	(0.07-13.81)
<b>Antecedentes y comorbilidades</b>	n (%)	IC – 95%
Tabaquismo	3 (7.89)	(1.66-21.38)
Drogas	1 (2.63)	(0.07-13.81)
Humo de leña (biomasa)	2 (5.26)	(0.64-17.75)
Historia de alergias	4 (10.53)	(2.94-24.80)

Reflujo gastroesofágico	13 (34.21)	(19.63-51.35)
Enfermedad cardiovascular	5 (13.16)	(15.17-72.33)
Enfermedad Metabólica	4 (10.53)	(9.92-65.11)
Otra	3 (7.89)	(5.49-57.19)
<b>Manifestaciones respiratorias</b>	n (%)	IC – 95%
Disnea	33 (86.84)	(71.91-95.59)
Tos	23 (60.53)	(43.39-75.96)
Crepitantes	5 (13.51)	(4.54-28.77)
Sibilancias	4 (10.53)	(71.91-95.59)
Opresión torácica	1 (2.63)	(0.07-13.81))
<b>Tratamientos utilizados</b>	n (%)	IC – 95%
Prednisona	17/34 (50.00)	(32.43-67.57)
Azatioprina	13/34 (38.24)	(22.17-56.44)
Rituximab	12/34 (35.3)	(19.75-53.51)
Plaquinol	8/35 (22.86)	(10.42-40.14)
Micofenolato	5/34 (14.71)	(4.95-31.06)
Ciclofosfamida	4/34 (11.76)	(3.30-27.45)
Metotrexate	3/34 (8.82)	(1.86-23.68)
Otro	2/35 (5.71)	(0.70-19.16)

**Fuente:** Registros médicos, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid y policlínica Manuel Ferrer Valdéz de la CSS.

**Tabla 2. Características de estudios de imagen, función pulmonar y anticuerpos, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad de colágena.**

<b>Característica / total</b>	38	100%
<b>Marcadores serológicos</b>	n (%)	IC – 95%
ANA	13 (34.21)	(19.63-51.35)
Anti Ro/SSA	7 (18.42)	(7.74-34.33)
Factor reumatoideo	7 (18.42)	(7.74-34.33)
Anti DNA	6 (15.79)	(6.02-31.25)

Anti CCP	6 (15.79)	(6.02-31.25)
Anti RNP	5 (13.16)	(4.41-28.09)
Anti SCL-70	5 (13.16)	(4.41-28.09)
Anti Jo-1	3 (7.89)	(1.66-21.38)
Anti La	2 (5.26)	(0.64-17.75)
Anti Smith	1 (2.63)	(0.07-13.81)
Anti centrómero	2 (5.26)	(0.64-17.75)
<b>Patrón tomográfico</b>	n (%)	IC – 95%
Neumonía intersticial no específica	13 (34.21)	(19.63-51.35)
Neumonía intersticial usual	3 (7.89)	(1.66-21.38)
Probable neumonía intersticial usual	3 (7.89)	(1.66-21.38)
Neumonía organizada criptogénica	3 (7.89)	(1.66-21.38)
Indeterminada	1 (2.63)	(0.07-13.81)
Neumonía intersticial aguda	1 (2.63)	(0.07-13.81)
Neumonía linfoidea	1 (2.63)	(0.07-13.81)
Diagnóstico Alternativo	1 (2.63)	(0.07-13.81)
Tomografía normal	2 (5.26)	(0.64-17.75)
Sin tomografía en el sistema	11 (28.94)	(17.02-47.57)
<b>Función pulmonar</b>	Media	DE
FVC (media del predicho)	71.5 %	18.74
DLCO (media del predicho)	56 %	20.32
Caminata de 6 minutos (metros)	420	129.61

**Fuente:** Registros médicos, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid y policlínica Manuel Ferrer Valdéz de la CSS.

## DISCUSIÓN

Al igual a lo descrito en la literatura encontramos que las enfermedades del tejido conectivo, que con mayor frecuencia involucran el sistema respiratorio

son la artritis reumatoide (AR), la esclerodermia o la esclerosis sistémica (SSC), el síndrome de Sjögren (SS), la polimiositis (PM) / dermatomiositis (DM), lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC) y las enfermedades de colágeno indiferenciadas (ECID).<sup>[2,6]</sup> Un 18 % de la

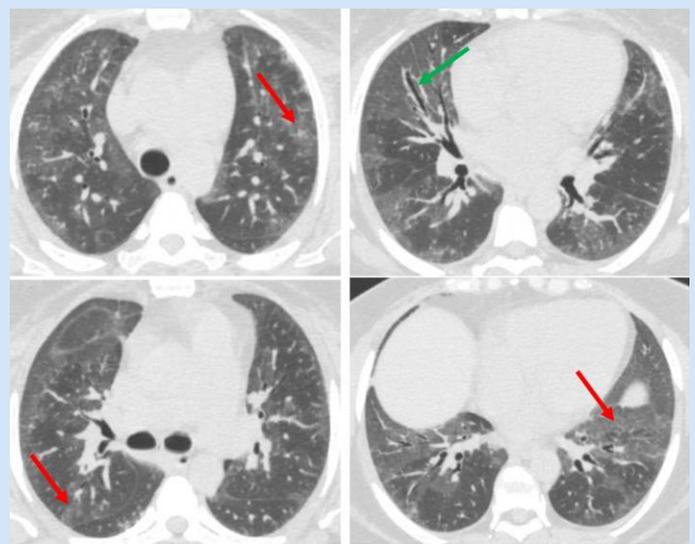
muestra estudiada presentaba neumonía intersticial con características autoinmunes, estos son los casos en donde no hay suficientes elementos para categorizar al paciente en una enfermedad de colágeno específica pero que tiene una enfermedad pulmonar activa y que amerita tratamiento para evitar su progresión. En estos casos el seguimiento es particularmente importante, pues en el tiempo se pueden presentar nuevas manifestaciones clínicas o de marcadores serológicos que permitan categorizarlo en una enfermedad reumatológica específica. [15-18] El problema con estos casos es que al no tener un diagnóstico específico el tratamiento se realiza en base a lo que más se asemeja para evitar la progresión y posterior discapacidad pulmonar. Se encontró disnea y tos como los síntomas respiratorios más frecuentes, lo cual fue similar a lo descrito en la literatura. Los crépitos fueron un hallazgo frecuente, que suele encontrarse en casos donde hay un componente de fibrosis pulmonar, en particular con patrón de neumonía intersticial usual. [5,10] En nuestra revisión y de forma general el patrón tomográfico más frecuente fue de *NINE*, (Ver Figura 1), seguido de NIU. Similar a lo descrito en la literatura, aunque los patrones varían según la enfermedad de colágeno subyacente, el patrón de neumonía intersticial no específica (*NINE*) es el que predomina en la mayoría de los casos. El patrón de neumonía intersticial usual suele ser frecuente y sobre todo en artritis reumatoidea. [5,19,20]

En las pruebas de función pulmonar, la FVC medida con la espirometría, la DLCO y la caminata de 6 minutos son las pruebas más utilizadas en la evaluación inicial y seguimiento de los casos. En nuestro estudio encontramos que la prueba que se encontraba anormal en la mayoría de los casos y con disminución moderada fue el DLCO, estos valores fueron datos obtenidos al momento del diagnóstico en la primera visita de neumología, que nos muestra una alteración respiratoria sobretodo en el intercambio gaseoso y que es similar a lo encontrado en la literatura. [21-24]

Los fármacos que con mayor frecuencia fueron utilizados en la muestra estudiada fueron: esteroides, azatioprina y rituximab, en función del

diagnóstico y accesibilidad de los mismos, esto es similar a lo utilizado globalmente. [25-27]

Encontramos que el reflujo gastroesofágico es una comorbilidad frecuente en estos pacientes, lo que puede deberse a una relación con la enfermedad de base, por ejemplo, esclerodermia que suele tener afectación gastrointestinal y también pudiese estar relacionada a los medicamentos que se utilizan, como por ejemplo los esteroides, que suelen producir alteración gastrointestinal. [28,29]



**Figura 1. Tomografía con patrón de NINE.**

Lo característico es la presencia de vidrio despolvidado bilateral en zonas medias y basales del pulmón (flechas rojas), menos frecuentes bronquiectasias (flecha verde) ó panalización.

**Fuente:** Imagen corresponde a uno de los casos del estudio, tomada del sistema digital de radiología de la Caja de Seguro Social, por radiólogo participante en el estudio.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación es el tamaño de la muestra, fue difícil encontrar en los expedientes casos que estuviesen lo suficientemente documentados para cumplir con los criterios de inclusión, con un diagnóstico reumatológico, con síntomas, pruebas de función pulmonar y con estudio de radiografía y/o tomografía del tórax. Esto nos urge a mejorar el registro de los casos y estimula al desarrollo de

protocolos de investigación prospectivos que mejoren la calidad de la evidencia recabada.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial Lung disease. *Eur Respir Rev.* 2014;23(131):40-54.
- [2] Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Clin Chest Med.* 2012;33(1):123-49.
- [3] Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):216-38.
- [4] Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(2):78-83.
- [5] Nair A, Walsh SL, Desai SR. Imaging of pulmonary involvement in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(2):167-96.
- [6] Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):369-78.
- [7] Gómez Carrera L, Bonilla Hernan G. Pulmonary manifestations of collagen diseases. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(6):249-60.
- [8] Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015;34(1):99-105.
- [9] Miguel-Reyes JL, Gochicoa-Rangel L, Pérez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L. Functional respiratory assessment in interstitial lung disease. *Rev Invest Clin.* 2015;67(1):5-14.
- [10] Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med.* 2004;25(3):409-19.
- [11] Kadoch MA, Cham MD, Beasley MB, Ward TJ, Jacobi AH, Eber CD, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: a radiology-pathology correlation based on the revised 2013 American Thoracic Society-European Respiratory Society classification system. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2015;44(1):15-25.
- [12] Koelsch TL, Chung JH, Lynch DA. Radiologic evaluation of idiopathic interstitial pneumonias. *Clin Chest Med.* 2015;36(2):269-82.
- [13] Raghu G, Lynch D, Godwin JD, Webb R, Colby TV, Leslie KO, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT in patients with little or no radiological evidence of honeycombing: secondary analysis of a
- [25] Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):304-320.
- randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(4):277-84.
- [14] Kalluri M, Claveria F, Ainsley E, Haggag M, Armijo-Olivo S, Richman-Eisenstat J. Beyond Idiopathic Pulmonary Fibrosis Diagnosis: Multidisciplinary Care With an Early Integrated Palliative Approach Is Associated With a Decrease in Acute Care Utilization and Hospital Deaths. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(2):420-426.
- [15] Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):219-227.
- [16] Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, Cottin V. Interstitial Pneumonia With Autoimmune Features (IPAF). *Front Med.* 2019;6:209.
- [17] Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, Vancheri A, Colaci M, Pavone M, et al. Clinical, serological and radiological features of a prospective cohort of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) patients. *Respir Med.* 2019;150:154-160.
- [18] Sebastiani M, Faverio P, Manfredi A, Cassone G, Vacchi C, Stainer A, et al. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: Why Rheumatologist-Pulmonologist Collaboration Is Essential. *Biomedicines.* 2020;9(1):17.
- [19] Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasnowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics.* 2012;32(1):33-50.
- [20] Koelsch TL, Chung JH, Lynch DA. Radiologic evaluation of idiopathic interstitial pneumonias. *Clin Chest Med.* 2015;36(2):269-82.
- [21] Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2018.15;27(148):170102.
- [22] Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):542-549.
- [23] Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1670-1678.
- [24] Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med.* 2020;49(2):104021.
- [26] Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012;380(9842):689-98.

- [27] Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ*. 2016; 352: h6819.
- [28] Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med*. 2009;103(6):854-60.
- [29] Hershcovici T, Jha LK, Johnson T, Gerson L, Stave C, Malo J, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1295-305.