



# Bağ Dokusu İlişkili İntertisyel Akciğer Hastalarında COVID-19 Hastalık Seyri

## COVID-19 Course in Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease Patients

Hasan Satış<sup>1</sup>, Yasemin Ünsal<sup>2</sup>, Abdurrahman Tufan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Coronavirüs 2019 (COVID-19) enfeksiyonu, hızlı bir şekilde yayılarak Dünya genelinde bir pandemiye yol açmıştır. Asemptomatik taşıyıcılıktan basit gribal bir enfeksiyona uzanan iyi seyirli kliniğe çoğu hastada rastlansa da bazı hastalarda pnömoni hatta çoklu organ yetmezliği ve mortalite görülebilmektedir. Hangi hastaların kötü prognozla daha ilişkili olduğu ile ilgili yapılan çalışmalarda, akciğer hastalığı olan hastalarda artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, bağ dokusu hastalığına bağlı interstisyel akciğer hastalığı (BDH-İAH) gelişmiş hastalarda, COVID-19 ile ilişkili mortalite oranı ve olası prognostik faktörlerin gösterilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Üçüncü basamak bir sevk merkezinde, daha önce BDH-İAH tanısı almış hastalar geriye dönük olarak incelendi. 1 Nisan 2020 ile 1 Nisan 2021 arasında İAH hastalığı, COVID-19 enfeksiyonu ve mortalite ile ilgili hasta verileri elektronik kayıtlardan elde edilmiştir. Birincil sonlanım noktası COVID-19 enfeksiyonunun 30. gününde ölüm oranlarıydı.

**Bulgular:** BDH-İAH tanısı konan 271 hasta mevcuttu. 74 hastada polimeraz zincir reaksiyonu ile doğrulanan COVID-19 enfeksiyonu vardı. Takip süresinde 29 hasta vefat etti ve bunların 13'ünde COVID-19 enfeksiyonuna bağlı mortalite görüldü (%17,5'e karşı %8,1, p:0,045). COVID -19 ilişkili mortalite azalmış bazal zorlu vital kapasite, sigara kullanma öyküsü, yaygın İAH ve romatoid artritli olan hastalarda daha sık görüldü. Çok değişkenli regresyon analizinde sadece azalmış bazal zorlu vital kapasite testleri kötü sonuçla ilişkilirdi.

**Sonuç:** COVID-19 enfeksiyonu, BDH-İAH hastalarında artan mortalite riski ile ilişkilidir. Azalmış zorlu vital kapasite kötü bir prognostik risk faktörüdür.

**Anahtar Kelimeler:** Bağ dokusu hastalığı; interstisyel akciğer hastalığı; COVID-19; mortalite.

### Abstract

**Introduction:** Coronavirus 2019 (COVID-19) infection has spread rapidly, causing a worldwide pandemic. Although a good clinical course ranging from asymptomatic carriage to a simple flu infection is encountered in most patients, pneumonia and even multi-organ failure and mortality can be seen in some patients. In studies on which patients are more associated with a worse prognosis, it has been associated with increased mortality in patients with lung disease. In this study, it was aimed to show the mortality rate and possible prognostic factors associated with COVID-19 in patients with interstitial lung disease due to connective tissue disease (CTD-ILD).

**Materials and Methods:** In a tertiary referral centre, patients with previously diagnosed CTD-ILD were retrospectively reviewed. Between 1st April 2020 to 1st April 2021 patient data related to ILD disease, COVID-19 infection and mortality were obtained from electronic records retrospectively. The primary outcome was death on day 30 of COVID-19 infection

**Results:** There were 271 patients diagnosed with CTD-ILD. 74 patients had COVID-19 infection, which was confirmed by polymerase chain reaction. 29 patients were dead during the followed-up period of whom 13 patients had COVID-19 infection-related mortality (17.5% vs 8.1%, p:0.045). COVID infection related to mortality was more frequently seen in patients with decreased forced vital capacity, smoking history, extended disease and rheumatoid arthritis. On multivariate regression analysis, only decreased forced vital capacity were related to poor outcomes.

**Conclusion:** COVID-19 infection is related to increased risk of mortality in CTD-ILD patients. Decreased forced vital capacity is a poor prognostic risk factor

**Keywords:** Connective tissue diseases; interstitial lung disease; COVID-19; mortality.

### Giriş

Coronavirus 2019 (Covid-19) enfeksiyonu ciddi pnömoni, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu ve makrofaj aktivasyon sendromu ile sonuçlanan hayatı tehdit eden enfeksiyondan sorumludur (1, 2). Covid-19 enfeksiyonu ilk olarak Aralık 2019'da Çin'de görüldü ve Dünya çapında hızla pandemiye

neden oldu. Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus gibi komorbiditelerin artmış Covid-19 mortalitesi ile ilgili faktörler olduğu iyi bilinmektedir (3, 4). Genel mortalite oranı yaklaşık %3'tür; ancak kronik hastalığı olanlarda risk, sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında 2 ila 3,8 kat artmıştır (5).

\*Sorumlu Yazar: : Hasan Satış Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi 8.kat Romatoloji BD, Beşevler/Ankara

E posta: [hasansats@gmail.com](mailto:hasansats@gmail.com) Orcid: Hasan Satış [0000-0002-7605-1301](https://orcid.org/0000-0002-7605-1301), Yasemin Ünsal [0000-0003-2413-7733](https://orcid.org/0000-0003-2413-7733), Abdurrahman Tufan [0001-6244-9362](https://orcid.org/0001-6244-9362)

Geliş Tarihi: 18.08.2021, Kabul Tarihi: 13.04.2022

İnterstisyel akciğer hastalığı, akciğerin alveolar interstisyumunu etkileyen fibroinflamatuvar bir hastalıktır. Doğal seyri yüz güldürücü değildir ve yıllık ölüm oranları idiyopatik pulmoner fibrosis hastalarında %35-70'e kadar çıkmaktadır. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), herhangi bir kronik akciğer hastalığı olanları “daha yüksek risk grubundaki hasta grubu” olarak tanımlamaktadır. Klinik pratikte de Covid-19 hastalarının yaklaşık %2'sinde herhangi bir tür akciğer hastalığı vardı (6). İdiyopatik pulmoner fibroz hastaları ile yürütülen çalışmalar, Covid-19 için mortalite oranının %14 ile %49 arasında arttığını göstermiştir (7-9). Bu çalışmalarda erkek cinsiyeti, sigara kullanımı, başlangıçta daha düşük zorlu vital kapasite, hastalığın akciğerdeki tutulum miktarı gibi çeşitli risk faktörlerinin İAH hastalarında artan mortalite riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Öte yandan BDH-İAH romatolojik hastalığı olanlar için önemli bir mortalite nedenidir; ancak Covid-19 enfeksiyonu ile ilgili veriler çok sınırlıdır (10, 11). Literatürde İAH'nin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Ancak BDH-İAH'de hangi risk faktörünün mortalite ile ilişkili olduğu bilinmemektedir. Bu çalışmada, üçüncü basamak bir referans merkezinde retrospektif olarak BDH-İAH hastalarında mortalite oranının gösterilmesi ve bu popülasyon grubunda olası prognostik faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Daha önce tanı almış ve üçüncü basamak bir sağlık merkezinde en az 6 ay BDH-İAH olarak takip edilen hastalar geriye dönük olarak incelendi. Göğüs Hastalıkları ve Romatoloji departmanlarından oluşan haftalık bir toplantıda tüm BDH-İAH hastalarının tanı ve tedavileri tartışılmıştı. BDH tanısı en son EULAR önerilerine göre klinik ve serolojik kriterlere göre, İAH tanısı ise yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) temel alınarak konulmuştu. 1-1,5 mm kalınlığında kesitler ile YRBT taramaları elde edilmiş ve standart bir protokole göre solunum fonksiyon testleri (SFT) yapılmıştı. Klinik ve hastalık özellikleriyle ilgili veriler, hem romatolojik hastalıklar hem İAH için hasta dosyalarından ve elektronik kayıtlarından toplandı. Takibe giren her hastanın daha önceden stabil durumdaki mevcut son SFT'si ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi not edilmişti. Radyolojik yaygınlık daha önce gösterildiği gibi kategorize edildi (12) ve “yaygın hastalık” %20'den fazla retiküler tutulumun olması olarak belirlenmişti. Nazofaringeal sürüntülerden veya

balgamdan alınan örnekler kullanılarak SARS-CoV-2 nükleik asit RT-PCR ile Covid-19 pozitif olduğunu doğrulanmış olan hastalar incelemeye alındı. Birincil sonuç; COVID-19 enfeksiyonu tanısı konulduktan sonraki 30. gününe kadar gerçekleşen ölüm oranıydı. Covid-19 enfeksiyon ve ölüm verileri hastanenin elektronik kayıt sisteminden elde edildi. Hastaların geçmişe dönük taramaları Türkiye'de ilk Covid-19 vakasının görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden itibaren başladı ve 1 Nisan 2021 tarihine kadar incelendi. Tarama periyodundan önce vefat eden veya kontrole gelmediği için verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**İstatistiksel Analiz:** İstatistik analiz için Statistical Package for the Social Sciences yazılımı v16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) ve Microsoft Excel paket programları kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler bakımından iki grubu karşılaştırmada Ki-Kare veya Fisher Exact testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, görsel (histogram /olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermedikleri için ortanca (minimum ve maksimum) değerlerle ifade edilmiştir. Bu değişkenler bakımından grupları karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Mortalite için önemli olan değişkenleri belirlemek üzere Cox regresyon analizi yapılmıştır. Tüm istatistik hesaplamalarda anlamlılık (önemlilik) düzeyi % 5 olarak alınmıştır.

**Etik Kurul:** Çalışmanın lokal etik kurul tarafından onayı alınmıştır (7/10/19 tarih karar no:38) ve çalışma 2013 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

## Bulgular

Takip edilmekte olan ve çalışma periyodunun başlangıcında hayatta olan 279 BDH-İAH hastası vardı. 8 hasta takiplerinde kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 271 hasta içerisinde kadınlar sayıca fazlaydı ve yaş ortalaması 58,8 idi. BDH'lerin sıklığı %28,5 sistemik skleroz, %27,9 romatoid artrit (RA), %17,7 otoimmün özellikli interstisyel akciğer hastalığı (IPAF) ve %13,1 primer Sjögren sendromu ve %11,7 inflamatuvar miyozit hastaları olarak sıralanmıştı. Çalışma süresi boyunca hastane ve e-nabız verileri aracılığı ile 74 hastada Covid-19 enfeksiyonunun geliştiği saptanmıştı. Covid-19 hastalarının cinsiyeti, sigara içme durumu, romatolojik hastalığı, komorbiditeleri, metotreksat ve biyolojik ajan

**Tablo 1:** COVID-19 nedeniyle exitus olan hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Cinsiyet	Yaş	Bağ Doku Hastalığı	IAH süresi	Sigara	FVC (%)
Hasta 1	K	68	pSS	8	İçmiyor	57
Hasta 2	K	51	SSc	7	İçmiyor	80
Hasta 3	K	74	IPAF	4	İçmiyor	81
Hasta 4	K	24	pSS	1	İçmiyor	41
Hasta 5	K	31	SSc	2	İçmiyor	47
Hasta 6	K	60	SSc	3	İçmiyor	65
Hasta 7	K	60	RA	16	İçmiyor	90
Hasta 8	K	42	SSc	4	İçiyor	69
Hasta 9	E	66	IPAF	6	İçiyor	65
Hasta 10	E	73	RA	4	İçiyor	71
Hasta 11	K	70	RA	4	İçmiyor	72
Hasta 12	K	76	RA	6	İçiyor	77
Hasta 13	E	67	RA	10	İçiyor	79

**IPAF:** Otoimmün özellikli interstisyel akciğer hastalıkları, **pSS:** primer Sjögren sendromu, **SSc:** Sistemik skleroz, **RA:** Romatoid artrit.

**Tablo 2:** Mortalite olan ve olmayan hastaların demografik, klinik ve hastalık özellikleri

	Ölen (s:13)	Yaşayan (s:61)	P
Kadın, s (%)	10 (77)	45 (74)	1.000
Yaş (median)(min-maks)	66 ( 24-76)	54 (24-80)	0.084
Sigara, s (%)	6 (46)	10 (16.4)	0.028
Hipertansiyon, s (%)	1 (7.7)	2 (3.2)	0.253
DM, s (%)	1 (7.7)	1 (1.6)	0.430
Tanı, s (%)			
RA	5 (38.5)	8 (13.1)	0.044
Non-RA	8 (61.5)	53 (86.9)	
İlaç Kullanımı, s (%)			
Methotrexate	3 (23)	7 (11.4)	0.352
bDMARD	1(7)	2(3.7)	0.253
immünsüpresif*	10 (77)	42 (68)	0.872
Hastalık yaygınlığı**, s(%)			
Sınırlı	1 (7.7)	34 (55)	0.005
Yaygın	12 (92.3)	27 (45)	
Radyolojik tutulum, s(%)			
NSIP	6 (46)	40 (65)	0.506
UIP	3 (23)	7 (11)	
FVC (lt) (median)( min-maks)	2.31 (1.25-3.1)	2.68 (1.36-3.3)	0.173
FVC (%) (median)( min-maks)	71 (41-90)	82 (48-125)	0.020

**bDMARD:** Biyolojik kökenli hastalık düzenleyici ilaç, **DM:** Diyabetes Mellitus, **FVC:** Zorlu vital kapasite, **NSIP:** Non-spesifik interstisyel pnömoni, **UIP:** Usual interstiyel pnömoni. \* COVID'e yakalandığı zamanda kullanmakta olunan azatioprine, mikofonolat mofetil, siklofosamid ve steroidi kapsamaktadır.\*\* BDH-İAH akciğerde tutulum yaygınlığını ifade etmektedir.

kullanımı, radyolojik patern, hastalık yaygınlığı ve bazal akciğer fonksiyon testleri Covid-19 olmayan bireyler ile benzerdi. Tek fark grupların yaşydı; ortalama yaş Covid-19 ile enfekte olanlarda 53,6 iken Covid-19 olmayan hastalarda 59 idi (p:0,005). Çalışmanın izlem periyodu sırasında 29 hasta ölmüştü ve bunların 13'ü Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkiliydi. Covid-19 için ölüm oranı %17,5 ve Covid-19 dışı ölüm oranı ise %8,1 olarak hesaplandı (p:0,045). Bu hastaların klinik ve

hastalık özellikleri tablo 1'de tanımlanmıştır. RA-İAH, sigara içen ve yaygın hastalığı olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görüldü. Medyan FVC (%), Covid-19 sonrasında mortalite görülen grupta, görülmeyen gruba kıyasla daha düşüktü (Tablo 2). Bazal DMARD tedavisi ve komorbiditeler Covid-19 ilişkili mortalite görülen ve görülmeyen gruplar arasında farklı değildi. Çok değişkenli analizde sadece bazal FVC düzeylerinin

artan mortalite riski ile ilişkili olduğu bulundu (HR:1.07 %95 CI 1.012-1.140, p:0.019)

## Tartışma

Covid-19 enfeksiyonunun, kronik akciğer hastalıklarından olan interstisyel akciğer hastalığı hastalığında artan mortalite riski ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda da BDH-İAH hastalarında Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle artmış mortalite riski olduğu ortaya koyulmuştur. Sigara içme öyküsü, daha kötü bazal akciğer fonksiyon testlerine sahip olmak ve yaygın İAH kötü prognoz ile ilişkiliydi bulundu ancak literatürde ilk kez RA ile ilişkili İAH'nin diğer LTD-İAH'ye göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. İAH hastalarında Covid-19 enfeksiyonun daha kötü seyredebileceği düşünülebilir; ancak bu konuda yapılan çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar vardı (13, 14). Genel Covid-19 ilişkili ölüm oranı bu çalışmalarda %14 ile %49 arasında değişirken, bizim çalışmamızda bu oran %17,5 idi. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalarda, İAH hastaları sağlıklı veya koroner arter hastalığı olmayan İAH popülasyonu ile karşılaştırılmıştı. Kohortumuzdaki 1 yıllık ölüm oranı Covid-19 dışı nedenler ilişkili %8,1 idi ve genel mortalite oranı ise literatüre benzer şekilde %10,7 idi (15,16). Ancak bu çalışmaların hiçbirinin Covid-19 döneminde yapılmadığını göz önünde bulundurmak gereklidir. Ayrıca Covid-19 sonrası enfeksiyonun uzun vadeli sonuçlarının, özellikle akciğerdeki inflamasyon sekellerinin, İAH hastalarının prognozunu etkileyebileceğini öne süren birkaç rapor vardır (17, 18). Çalışmamızın tarama süresi ve birincil sonlanım noktası göz önüne alındığında, bu olumsuz uzun vadeli etkilerin olası sonuçları ortaya çıkmamış olabilir. Bu nedenle uzun vadede İAH hastalarında mortalite oranının daha yüksek olması beklenebilir. Sonuçlarımızla uyumlu olarak İAH tedavisinde kullanılan ilaçların (steroidler ve immünsüpresif ilaçlar) ölümlerle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (8, 14). Diğer yandan antifibrotik ilaçlar artmış mortalite riski ile ilişkiliydi (8); ancak bu bulguyu destekleyecek antifibrotik ilaç kullanan hasta grubu bizim çalışmamızda yoktu. BDH-İAH hastalarında Covid-19 hastalığının kötü sonucu birkaç faktöre bağlanabilir. Birincisi; azalmış bazal akciğer fonksiyonları COVID-19'dan kaynaklanan hipoksi için sınırlı kapasiteye neden olur. Böylece hastalar klinik bozulmaya daha yatkın hale gelmektedir. Yaygın akciğer hastalığı da dekompansemana katkıda bulunabilir. Sigara içmek de kötü prognoz için ortak bir risk faktörüdür. Çalışmamızda ilginç bir şekilde RA

hastaları daha şiddetli seyrettiği gösterildi fakat bu çok değişkenli analizde anlamlı değildi. Bu durum, diğer BDH-İAH'lara göre RA-İAH hastalarındaki kısmen azalmış bazal akciğer hacmi ile açıklanabilir, bunun yanında RA ile ilişkili patogenetik mekanizmanın prognoza katkıda bulunması da mümkündür. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmanın retrospektif tasarımı seçim yanlılığına neden olabilir. Sistemimizde tüm Covid-19 hastaları kayıt altındaydı; ancak asemptomatik taşıyıcılar gibi bazı eksik hastaların varlığı ölüm oranlarını değiştirebilir. Örneklem büyüklüğü sonuçların genellebilirliğini sınırlayabilir. RA hastalarının kötü prognozla ilişkili olması literatürde veri eksikliği göz önüne alındığında önemli bir bulgudur. Karşılaştırma grubu içerisinde olarak BDH-İAH olmayan veya sağlıklı popülasyonun olması daha iyi olabilirdi ama bu gruplarla literatürde daha önce karşılaştırma yapılmıştır. Covid-19 enfeksiyonu sırasındaki hastalık aktivitesi, tüm popülasyonda ulaşamadığı için, çalışmaya dâhil edilememiştir. Bu durumun da COVID-19 enfeksiyonunun gidişatına etkisi olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir. Sonuç olarak, BDH-İAH hastalarında Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle mortalite artmıştır. Bazal zorlu vital kapasitesi azalmış hastalar ölüme daha yatkındı. RA -İAH hastalarının Covid-19 enfeksiyonunda kötü prognoza karşı daha duyarlı olabileceği akıld tutulmalıdır. Fakat bu konuda daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Covid-19 enfeksiyonunun BDH-İAH seyri üzerindeki uzun vadeli potansiyel etkisi henüz araştırılmayı beklemektedir.

**Etik Onam:** Bu çalışmanın etik kurul onamı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 7/10/19 tarih ve karar no:38 ile alınmıştır

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Yazar Katkıları:** Konsept H.S., Y.Ü.; Tasarım: H.S., Y.Ü. A.T.; Materyal: H.S., Y.Ü.; Veri Toplama ve/veya işleme H.S., Y.Ü.; Analiz ve/veya Yorumlama: H.S., A.T.; Yazma- Orijinal Taslak: H.S.; Literatür taranması: H.S., Y.Ü., A.T.; Yazma- inceleme ve revizyon: A.T.; Kritik inceleme:

## Kaynaklar

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J. Autoimmun 2020;109:102433.

2. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020;50(Si-1):620-632.
3. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-1720.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020;323(11):1061-9.
5. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigursslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875-1883.
6. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States , *J Am Med Assoc* March 23-May 12, 2020. 2020;180(12):1576-86.
7. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, et al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(12):1656-1665.
8. Gallay L, Uzunhan Y, Borie R, Lazor R, Rigaud P, Marchand-Adam S, et al. Risk Factors for Mortality after COVID-19 in Patients with Preexisting Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(2):245-249.
9. Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ, Putman RK, Fredenburgh LE, El-Chemaly SY, et al. Increased Odds of Death for Patients with Interstitial Lung Disease and COVID-19: A Case-Control Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(12):1710-1730.
10. Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro C, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *J Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2789-2796.
11. Truong L, Pourzand L, Volkmann ER. Covid-19 in Patients with Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol* 2021 48 (3) 468-470.
12. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1248-1254.
13. Guiot J, Henket M, Frix A-N, Delvaux M, Denis A, Giltay L, et al. Single-center experience of patients with interstitial lung diseases during the early days of the COVID-19 pandemic. *Respir Investig* 2020;58(6):437-439.
14. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, et al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med.* *Medicine* 2020;202(12):1656-1665.
15. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, Lee JS, Mooney JJ, Jones KD, et al. Predicting Survival Across Chronic Interstitial Lung Disease: The ILD-GAP Model. *Chest* 2014;145(4):723-728.
16. Oliveira RP, Ribeiro R, Melo L, Grima B, Oliveira S, Alves JD. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Pulmonology* 2020 28 (2) 113-118.
17. Udwardia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India.* 2021;38(Supplement):S41-s7.
18. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent Post-COVID Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am ThorAC Soc.* 2021;18(5):799-806.