

Doença antimembrana basal glomerular em crianças: o Sars-Cov-2 pode ser um fator desencadeador?

Anti-glomerular basement membrane disease in children: can Sars-Cov-2 be a trigger?

Autores

André Costa Azevedo^{1,2} 
 Ricardo Domingos Grilo^{1,3} 
 Ana Patrícia Rodrigues⁴ 
 Ana Losa^{1,5} 
 Liane Correia-Costa^{1,6,7,8} 
 Ana Teixeira¹ 
 Liliana Rocha¹ 
 Paula Matos¹ 
 Teresa Costa¹ 
 Maria Sameiro Faria^{1,9} 
 Conceição Mota¹ 

¹Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso, Serviço de Pediatria Médica, Unidade de Nefrologia, Porto, Portugal. Porto, Portugal.

²Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Serviço de Pediatria, Viana do Castelo, Portugal.

³Hospital do Espírito Santo de Évora, Departamento da Mulher e da Criança, Serviço de Pediatria, Évora, Portugal.

⁴Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Serviço de Anatomia Patológica, Porto, Portugal.

⁵Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso, Serviço de Pediatria Médica, Porto, Portugal.

⁶Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal.

⁷Universidade do Porto, Instituto de Saúde Pública, Unidade de Investigação em Epidemiologia, Porto, Portugal.

⁸Universidade do Porto, ITR-Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional, Porto, Portugal.

⁹Universidade NOVA de Lisboa, Unidade de Ciências Biomoleculares Aplicadas, Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 03/10/2023.

Data de aprovação: 23/12/2023.

Data de publicação: 15/03/2024.

Correspondência para:

André Costa Azevedo.
E-mail: andrecaazevedo@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0120pt>

APRESENTAÇÃO DO CASO

Um jovem de 17 anos, do sexo masculino, caucasiano, fumante (20 cigarros/dia), sem qualquer outro consumo de drogas ou álcool, previamente vacinado com duas doses da vacina contra o SARS-CoV-2 e com histórico clínico normal, apresentou-se ao pronto-socorro pediátrico com histórico de 11 dias de dispneia aos pequenos esforços, toracalgia e expectoração sanguinolenta nos últimos 4 dias. Na apresentação, o exame revelou palidez cutânea, desconforto respiratório, hipoxemia (saturação de 87% em ar ambiente) e crepitações na ausculta pulmonar. Os exames laboratoriais iniciais (Tabela 1) foram positivos para leucocitose (14340/ μ L), neutrofilia (10700/ μ L), proteína C reativa elevada (148,4 mg/L) e função renal normal (creatinina sérica de 0,74 mg/dL/dL e ureia sérica de 24 mg/dL). Devido ao desconforto respiratório significativo, foi realizada uma angiotomografia computadorizada (Angio-TC) de tórax, que revelou múltiplas opacidades micronodulares, excluindo a possibilidade de embolia pulmonar. O teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para SARS-CoV-2 também foi realizado e obteve-se um resultado positivo. O paciente foi internado com oxigênio suplementar, mas o desconforto respiratório piorou a ponto de exigir suporte ventilatório. Ele foi transferido para a unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) para cuidados e manejo adicionais. Durante sua permanência na UTIP, a angio-TC foi repetida, demonstrando uma consolidação com atelectasia centrada

nos segmentos apical e posterior dos pulmões (demonstrada na Figura 1). O parênquima remanescente era arejado e preenchido por múltiplas opacidades difusas, centrolobulares e micronodulares que poupavam apenas a superfície pleural e as fissuras, um padrão que era sugestivo de pneumonite de hipersensibilidade subaguda. O paciente começou a receber antibióticos intravenosos (a piperacilina-tazobactam foi trocada por imipenem e vancomicina devido à piora clínica e a um aumento nos marcadores inflamatórios). Foram realizados estudos imunológicos que se mostraram negativos para os seguintes anticorpos: antinuclear (ANA), anticitoplasmático de neutrófilos (ANCA), anticardiolipina, anti-antígeno nuclear extraível (ENA) e fator reumatoide. As hemoculturas e as culturas bacteriológicas e micológicas de secreções respiratórias foram negativas. O Ensaio de Liberação de Interferon Gama (IGRA) também foi negativo. O quadro clínico do paciente piorou e mostrou-se refratário à ventilação mecânica. Ele foi colocado em oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e começou a receber terapia com altas doses de esteroides. A broncoscopia e o lavado broncoalveolar mostraram neutrofilia e hemorragia alveolar leve, e os exames de cultura foram negativos. Clinicamente, a condição do paciente melhorou, as doses de esteroides foram progressivamente reduzidas e a ECMO foi interrompida. Após a decanulação da ECMO, foi realizado doppler cervical que revelou a presença de um trombo preenchendo 20% do lúmen da veia jugular interna direita. Os achados Doppler das veias dos

TABELA 1 EVOLUÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS MAIS IMPORTANTES. **ANCA** – ANTICORPO ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS; **ANA** – ANTICORPOS ANTINUCLEARES; **GBM** – MEMBRANA BASAL GLOMERULAR; **MPO** – MIELOPEROXIDASE; **PR3** – PROTEINASE 3

	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica		Unidade de Nefrologia Pediátrica			
	Admissão	Alta	Admissão	D4	D14 (1 semana após a primeira plasmaferese)	Alta
Hemoglobina (13 – 17 g/dL)	13,1	9,1	10,9	10,8	8,1	9,2
Contagem de glóbulos brancos (leucócitos) (4,5 – 11/ μ L)	14,34	6,74	9,71	16,65	18,5	8,30
Contagem de plaquetas (150 – 400 x 1000/ μ L)	320	188	299	459	204	288
Ureia (10 – 50 mg/dL)	24	20	52	148	88	169
Creatinina (0,7 – 1,2 mg/dL)	0,74	0,51	2,97	8,31	5,93	5,36
Albumina (3,5 – 5,0 g/dL)	4,12	3,16	3,2	3,13	3,69	4,49
Sódio (135 – 145 mmol/L)	136	142	139	140	139	145
Potássio (3,5 – 5,0 mmol/L)	3,7	3,7	4,27	6,06	4,68	5,07
Fósforo (0,87 – 1,45 mmol/L)	1,33	3,7	1,48	1,31	1,50	0,81
Cálcio (2,10 – 2,55 mmol/L)	2,18	2,24	2,28	2,30	2,12	2,22
Anti-GBM (< 10 U/mL)	–	–	–	1139	659	14
ANCA ($< 1/20$)	Negativo	–	–	1/320 (P-ANCA atípico)	1/20 (P-ANCA atípico)	–
Anti-PR3 (< 20 U)	$< 2,3$	–	–	$< 2,3$	$< 2,3$	–
Anti-MPO (< 20 U)	$< 2,3$	–	–	$< 2,3$	$< 2,3$	–
ANA	Negativo	–	–	Negativo	–	–
pH (4,8 – 7,4)	8,0	–	5,5	5,0	–	–
Densidade (1,015 – 1,025)	1,016	–	1,015	1,009	–	–
Análise de Urina						
Leucócitos (0 – 2 /campo 400x)	0 – 2	–	0 – 2	2 – 5	–	–
Eritrócitos (0 – 2 /campo 400x)	0 – 2	–	> 50	> 50	–	–
Cilindros	Ausente	–	Ausente	Ausente	–	–
Proteínas em uma única amostra de urina ($< 0,15$ g/L)	$< 0,15$	$< 0,15$	0,95	0,48	–	–

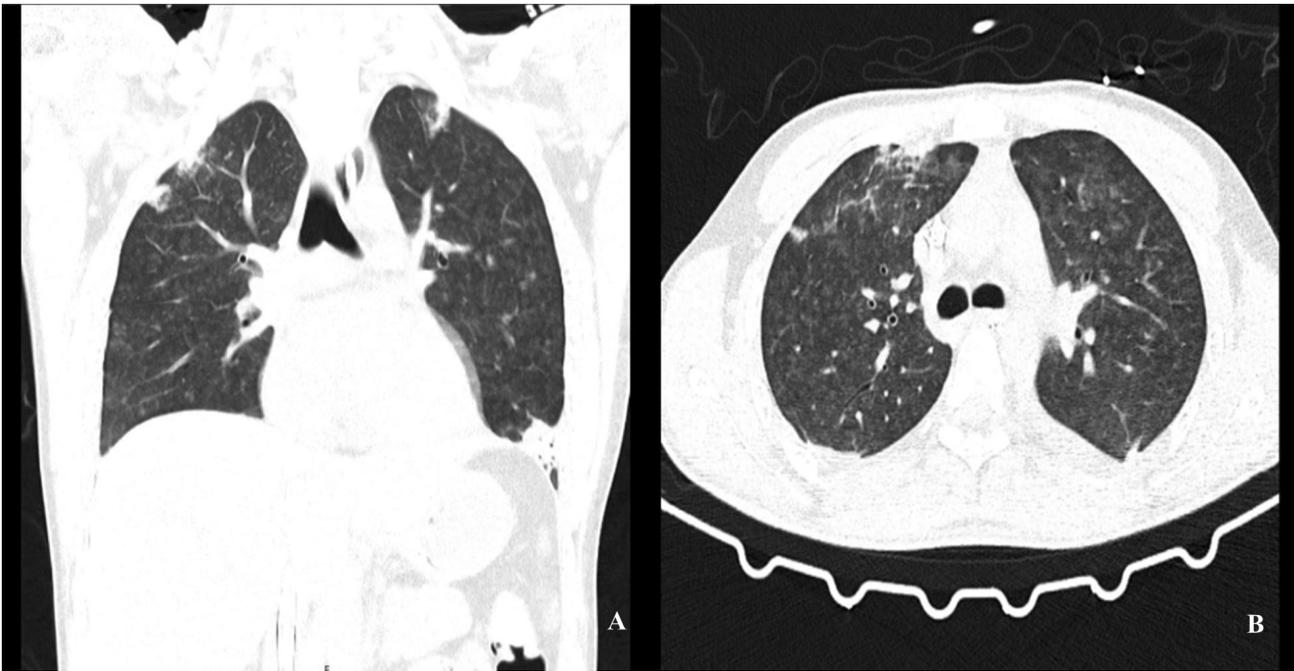


Figura 1. Angio-TC mostrando consolidação com atelectasia centrada nos segmentos apicais dos pulmões.

membros inferiores foram normais. A anticoagulação foi iniciada com apixabana. Durante essa internação, amostras seriadas de sangue mostraram uma normalização lenta dos níveis dos marcadores inflamatórios. Não houve mais episódios de hemoptise e a função renal permaneceu normal, com nível máximo de creatinina sérica de 0,63 mg/dL e 0,51 mg/dL na alta para uma unidade de reabilitação (Tabela 1) devido à miopatia por desuso grave. Durante sua permanência na unidade de reabilitação, o paciente permaneceu hemodinamicamente estável com débito urinário normal até dois meses após a admissão, quando apresentou febre e hematúria macroscópica. O paciente foi imediatamente transferido para a Unidade de Nefrologia Pediátrica.

CURSO DA UNIDADE DE NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

Na admissão, o paciente apresentou palidez cutânea e crepitações no hemitórax direito. A investigação inicial (Tabela 1) foi relevante para creatinina sérica elevada (2,97 mg/dL), ureia sérica (52 mg/dL) e proteína C reativa elevada (282,9 mg/L). A radiografia de tórax não revelou consolidação ou derrame pleural. A ultrassonografia renal mostrou rins levemente aumentados (rim direito e esquerdo com cerca de 13,5 cm) com aumento da ecogenicidade cortical e redução da diferenciação corticomedular. Um estudo imunológico foi realizado novamente, incluindo anticorpos ANA,

ANCA e anti-GBM. Culturas de sangue e urina foram obtidas e mostraram-se negativas. Os anticoagulantes foram então suspensos. Na admissão, ele iniciou tratamento com antibióticos intravenosos e terapia oral com altas doses de esteroides (prednisona 60 mg/dia). Amostras seriadas de sangue mostraram deterioração da função renal: os níveis séricos de creatinina e ureia atingiram um máximo de 8,31 mg/dL e 148 mg/dL, respectivamente. O nível sérico de potássio aumentou para um máximo de 6,06 mmol/L. O paciente apresentou oligúria na admissão e tornou-se progressivamente anúrico a partir do primeiro dia. Foi iniciada hemodiálise de emergência para corrigir os desequilíbrios eletrolíticos.

HISTOPATOLOGIA

No quarto dia após a internação, foi realizada uma biópsia renal. Todos os 18 glomérulos visualizados mostraram crescentes fibrocelulares e focos de necrose fibrinoide (mostrados na Figura 2). Os crescentes foram associados à ruptura das paredes capilares. O interstício foi envolvido por um infiltrado inflamatório composto por células linfomononucleares e eosinófilos dispersos. A imunofluorescência mostrou coloração capilar glomerular linear para C3, IgG e IgM, todos classificados como 2+ em uma escala de 0 a 3+ (mostrado na Figura 3). Os achados da biópsia renal foram consistentes com glomerulonefrite crescêntica

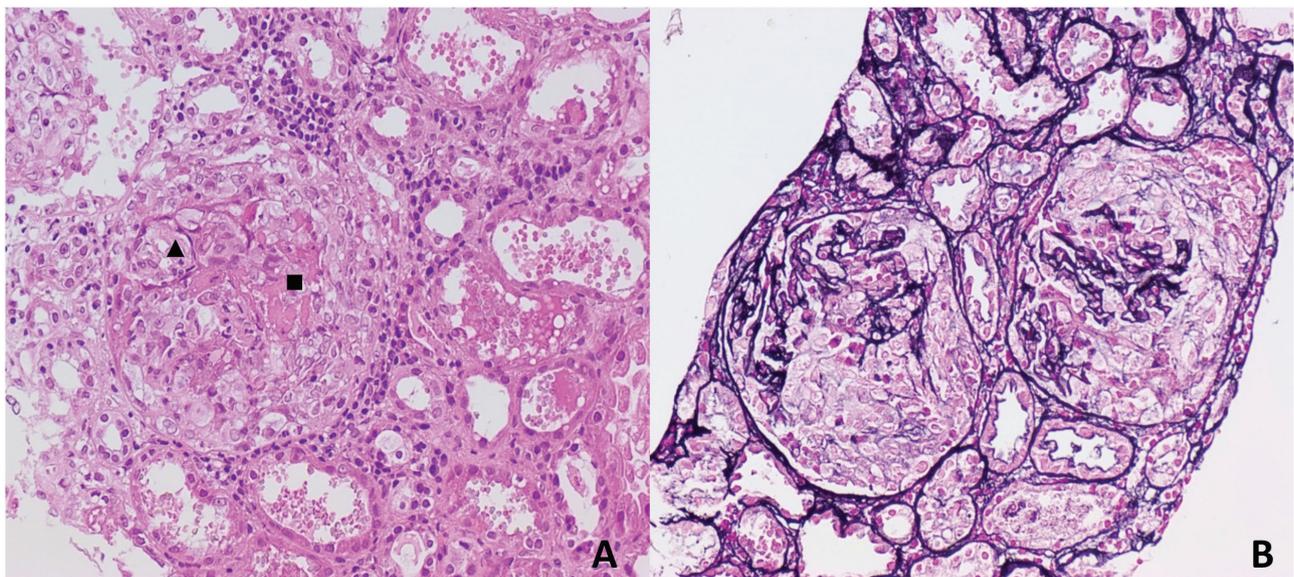


Figura 2. Grandes crescentes celulares ocupam todos os glomérulos nessa biópsia. A necrose fibrinoide focal (■) e a ruptura da cápsula de Bowman (▲) estão associadas à inflamação intersticial (2A, HE, 200x). A membrana basal glomerular é comumente fragmentada em glomérulos com crescentes. Isso pode ser observado na seção corada com prata (2B, coloração com prata, 200x).

mediada por GBM. Isso corresponde a uma classe crescêntica na classificação histopatológica de Berden.

DIAGNÓSTICO FINAL

Os achados da biópsia renal estavam de acordo com os altos títulos de anticorpos anti-GBM (1139U/mL) e P-ANCA atípico (1/320). Foi realizada broncoscopia e confirmada a hemorragia alveolar. O paciente foi diagnosticado com doença antimembrana basal glomerular (anti-GBM).

TRATAMENTO

Uma vez que os resultados da biópsia e os altos títulos de anti-GBM confirmaram o diagnóstico da doença anti-GBM, o paciente começou a receber uma dose elevada de metilprednisolona em bolus por 3 dias, seguida de terapia oral com altas doses de esteroides e sessões diárias de plasmaferese (1–1,5 volume plasmático total trocado com reposição de albumina a 5%). Além disso, foi iniciada a ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dose ajustada para a função renal). No 20º dia após a admissão, o quadro clínico do paciente piorou, observou-se novo início de hemoptise associada à hipoxemia, e ele começou a receber oxigênio suplementar (máximo de 1 L/minuto). Para prevenir a progressão da doença alveolar e diminuir os títulos persistentemente elevados de anticorpos anti-GBM, foram utilizadas 4 infusões de rituximabe (375 mg/m²; 4 semanas consecutivas) associadas a

bolus intravenoso de metilprednisolona como agente imunossupressor alternativo, e a ciclofosfamida foi suspensa após 18 dias de tratamento. Os títulos de anticorpos anti-GBM começaram a diminuir e as sessões de plasmaferese foram trocadas para dias alternados após 22 sessões diárias. Os níveis de anti-GBM atingiram valores quase normais (14 U/mL) e os sintomas pulmonares foram resolvidos; entretanto, como esperado devido à gravidade do quadro, a função renal não se recuperou e a hemodiálise ambulatorial regular foi mantida. Esperava-se que o paciente fosse colocado na lista de espera para transplante renal após a estabilização da doença subjacente.

DISCUSSÃO

O anti-GBM é uma causa extremamente rara de glomerulonefrite, sendo responsável por 0,4% de todas as doenças renais crônicas pediátricas estágio 5 em crianças. Tem uma distribuição bimodal, com o primeiro pico afetando principalmente homens na adolescência e na faixa dos 20 anos e um segundo pico afetando pessoas mais velhas (mais de 60 anos)¹. A faixa etária mencionada está de acordo com a idade do paciente neste relato de caso.

A maioria dos pacientes apresenta glomerulonefrite rapidamente progressiva e, em alguns casos, pode ocorrer hemorragia alveolar concomitante^{1,2}. As manifestações renais são caracterizadas por lesão renal aguda com urinálise mostrando proteinúria,

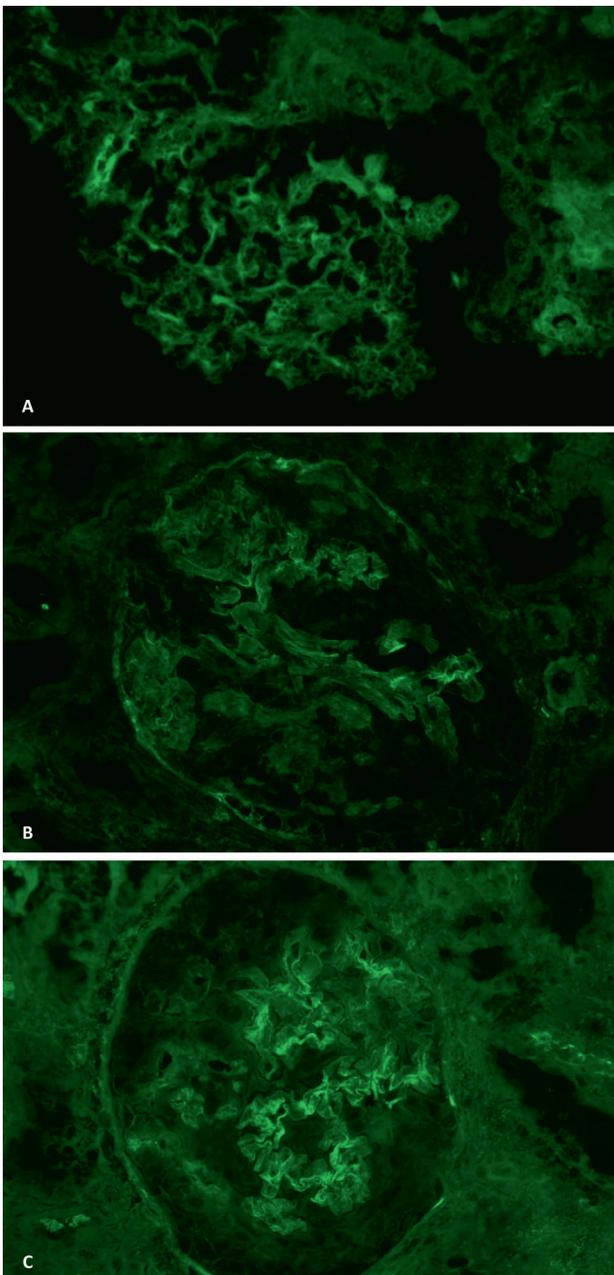


Figura 3. Imunofluorescência mostrando deposição de IgG (A), IgM (B) e C3 (C) na membrana basal glomerular.

geralmente não na faixa nefrótica, e sedimento com hemácias dismórficas, glóbulos brancos, hemácias e cilindros granulares³. Por outro lado, o envolvimento pulmonar está associado a falta de ar, tosse, hemoptise e infiltrados pulmonares na radiografia de tórax⁴. Uma pequena proporção de pacientes apresenta achados pulmonares isolados, que são mais prováveis em pacientes mais jovens¹. Nesse caso, o primeiro sintoma do paciente foi a hemoptise, que já poderia ser um sinal da doença.

A etiologia é geralmente desconhecida, mas as infecções do trato superior e inferior podem

desencadear a doença. Um agrupamento de casos foi observado em surtos de influenza A no passado^{2,5}. O diagnóstico precoce é importante para a recuperação da função renal. O diagnóstico de anti-GBM se baseia em testes sorológicos para anticorpos anti-GBM^{3,4}. A biópsia renal percutânea estabelece o diagnóstico e ajuda a determinar a probabilidade de recuperação com base na porcentagem de crescentes identificados^{3,4}.

A coapresentação com ambos os anticorpos ANCA e anti-GBM (duplo-positivos) é rara. Na verdade, desde que foi descrita pela primeira vez, em 1980, a fronteira entre a vasculite associada ao ANCA e a doença anti-GBM tem sido tênue⁶. Se o diagnóstico é vasculite associada ao ANCA com anticorpos anti-GBM ou doença anti-GBM com ANCA depende da demonstração da deposição linear de IgG na GBM⁶. Além disso, um resultado positivo para PR3-ANCA ou MPO-ANCA é altamente suspeito para o diagnóstico de vasculite associada ao ANCA; no entanto, outros padrões atípicos de ANCA também podem ser detectados em uma ampla gama de doenças inflamatórias e autoimunes⁷. Nesse caso específico, a imunofluorescência mostra o depósito linear de IgG na GBM, e o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) foi negativo para MPO e PR3, confirmando o diagnóstico.

McAdoo et al.⁸ analisaram as características clínicas e os desfechos de longo prazo de uma grande coorte de 568 pacientes com vasculite associada ao ANCA, 41 pacientes com doença anti-GBM e 37 pacientes duplo-positivos com ANCA e doença anti-GBM provenientes de quatro centros europeus. Pacientes duplo-positivos demonstraram ter um fenótipo de doença híbrido, compartilhando características de vasculite associada ao ANCA (distribuição etária mais avançada e maior duração dos sintomas antes do diagnóstico) e doença anti-GBM (hemorragia pulmonar na apresentação e doença renal grave)⁸. Embora esse relato de caso não tenha procurado inicialmente por anti-GBM e o ANCA tenha sido negativo, a doença pode ter começado antes da apresentação clínica evidente e pode ter sido ocultada pela infecção e pelo tratamento da doença do coronavírus 2019 (COVID-19).

O tratamento da doença anti-GBM inclui plasmáfereze para remover os anticorpos circulantes. A plasmáfereze demonstrou ser benéfica para o prognóstico da função renal quando a creatinina sérica inicial está abaixo de 5,7 mg/dL⁹. A terapia

imunossupressora inclui altas doses de esteroides e ciclofosfamida, que reduzem a produção de anticorpos. O rituximabe também foi relatado como uma alternativa, particularmente em casos de doença refratária ou em pacientes que apresentaram eventos adversos graves com a ciclofosfamida¹⁰.

Recentemente, um número inesperado de casos de anti-GBM foi relatado durante a pandemia de COVID-19 e, por esse motivo, levantou-se a hipótese de uma associação entre essa condição e o SARS-CoV-2¹¹⁻¹⁴. A maioria dos casos associa a COVID-19 ao início recente de doença autoimune em adultos, tornando sua presença rara em pacientes pediátricos. Um total de oito novos casos foram diagnosticados em adultos no noroeste de Londres, Reino Unido, entre dezembro de 2019 e abril de 2020, o que corresponde a um aumento de cinco vezes na doença¹¹. Além disso, um estudo na Índia mostrou um aumento de 68% na doença anti-GBM em pacientes biopsiados com lesão renal aguda em comparação com dados pré-COVID-19¹². Outra série de casos mostrou um agrupamento temporal em pacientes com anticorpos IgM positivos para SARS-CoV-2 e o diagnóstico de doença anti-GBM¹³. Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 também foi implicada na recorrência da doença, como foi relatado em uma mulher de 31 anos de idade¹⁴.

Embora a relação entre anti-GBM e SARS-CoV-2 permaneça desconhecida, foi comprovado o potencial das infecções virais de desencadear autoimunidade, incluindo formas progressivas de glomerulonefrite. No presente caso, o paciente apresentou hemoptise e testou positivo para SARS-CoV-2 na apresentação, embora nenhum envolvimento renal fosse evidente naquele momento. A hemoptise é um sintoma raro de COVID-19; no entanto, poucos casos foram descritos na literatura¹⁵. Por outro lado, a hemorragia alveolar, embora menos comum, também pode ser um sintoma de anti-GBM¹⁵. Portanto, nesse paciente, o SARS-CoV-2 pode ter sido o gatilho ou apenas um espectador inocente da doença. No entanto, a relação causal permanece especulativa e são necessários mais estudos para definir melhor essa associação.

DECLARAÇÕES

Foi obtido o consentimento informado por escrito do paciente para a publicação deste relato de caso e das imagens que o acompanham. Todos os estudos foram realizados de acordo com a Declaração de Helsinque. A comissão de ética do Centro Hospitalar

Universitário de Santo Antônio aprovou este estudo. Foram feitos todos os esforços para proteger a identidade do paciente.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

ACA conceptualização, redação – preparação do rascunho original, redação – revisão e edição final. RDG e AL conceptualização, redação – revisão e edição final. LCC, AT, LR, PM e TC redação – revisão e edição final. APR análise de dados, redação – revisão e edição final. MSF e CM supervisão, redação – revisão e edição final.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Dowsett T, Oni L. Anti-glomerular basement membrane disease in children: a brief overview. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(8):1713–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-021-05333-z>. PubMed PMID: 34767075.
- McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(7):1162–72. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01380217>. PubMed PMID: 28515156.
- Bayat A, Kamperis K, Herlin T. Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children. *Clin Rheumatol.* 2012;31(12):1745–51. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2062-9>. PubMed PMID: 22923180.
- Menzi CP, Bucher BS, Bianchetti MG, Ardissino G, Simonetti GD. Management and outcomes of childhood Goodpasture's disease. *Pediatr Res.* 2018;83(4):813–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2017.315>. PubMed PMID: 29244791.
- Master Sankar Raj V, Warnecke D, Roberts J, Elhadi S. Antiglomerular basement membrane disease in a pediatric patient: a case report and review of the literature. *Case Rep Nephrol.* 2017;2017:1256142. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1256142>. PubMed PMID: 28573056.
- Canney M, Little MA. ANCA in anti-GBM disease: moving beyond a one-dimensional clinical phenotype. *Kidney Int.* 2017;92(3):544–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.024>. PubMed PMID: 28807260.
- Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, van Daele PLA, Schreurs MWJ, Rombach SM. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(1):102716. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102716>. PubMed PMID: 33197574.
- McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int.* 2017;92(3):693–702. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.014>. PubMed PMID: 28506760.
- Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the ninth special issue. *J Clin Apher.* 2023;38(2):77–278. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jca.22043>. PubMed PMID: 37017433.
- Yang XF, Jia XY, Yu XJ, Cui Z, Zhao MH. Rituximab for the treatment of refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Ren Fail.* 2022;44(1):1123–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2022.2097405>. PubMed PMID: 35820833.

11. Predecki M, Clarke C, Cairns T, Cook T, Roufosse C, Thomas D, et al. Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. *Kidney Int.* 2020;98(3):780–1. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.009>. PubMed PMID: 32599088.
12. Prema KSJ, Kurien A. Incidence of anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. *Clin Kidney J.* 2021;15(1):180–1. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab204>. PubMed PMID: 35028133.
13. Sebastian R, Arunachalam J, Rajendran M. Temporal clustering of anti-glomerular basement membrane disease in COVID-19 pandemic: a case series. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021;14:393–8. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S333894>. PubMed PMID: 34754218.
14. Winkler A, Zitt E, Sprenger-Mähr H, Soleiman A, Cejna M, Lhotta K. SARS-CoV-2 infection and recurrence of anti-glomerular basement disease: a case report. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):75. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-021-02275-4>. PubMed PMID: 33639869.
15. Argun Barış S, Coşkun İS, Selvi G, Boyacı H, Başıyigit İ. Case series of COVID-19 presenting with massive hemoptysis. *Turk Thorac J.* 2020;21(6):454–6. doi: <http://dx.doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2020.20150>. PubMed PMID: 33352103.