**Revisão do artigo**

**Editor**

Comentário 1: “com o objectivo de optimizar a legibilidade do seu artigo e assim incrementar potencialmente as citações do mesmo, recomendamos que os conteúdos redigidos em inglês sejam revistos por um "native speaker", tradutor qualificado ou empresa especializada em serviços de "language polishing"”

Resposta: Conforme recomendado, os conteúdos redigidos em inglês foram revistos por uma empresa especializada.

Comentário 2: “é obrigatória a submissão - como Documento Suplementar - do Consentimento Informado do Doente”

Resposta: Desde já peço desculpa por não ter submetido previamente o consentimento informado do doente, mas não me tinha sido possível obtê-lo de forma escrita, tendo sido dado apenas o consentimento verbal. Enviarei entretanto o documento necessário com o consentimento informado do doente.

Comentário 3: “o resumo deve começar por uma introdução ao tema e só depois o caso”

Resposta: Introduzi o seguinte parágrafo ao Resumo “O Lupus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune heterogénea e imprevisível, o que complica a sua abordagem e tratamento. A linfohistiocitose hemofagocítica (HLH) e a hemorragia alveolar difusa (HAD) são complicações raras da doença.” e o seguinte parágrafo ao Abstract “Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a heterogeneous and unpredictable autoimmune disease which can be complicated to approach and treat. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and diffuse alveolar hemorrhage (DAH) are rare disease complications.”

Tendo em conta o limite de palavras tive de reformular o resumo e o abstract.

**“Resumo**

O Lupus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune heterogénea e imprevisível, o que complica a sua abordagem e tratamento. A linfohistiocitose hemofagocítica (HLH) e a hemorragia alveolar difusa (HAD) são complicações raras da doença.

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 32 anos, com Lupus e febre de origem indeterminada. Da investigação realizada, o mielograma revelou hemofagocitose e parasitas de Leishmania, pelo que iniciou anfotericina B lipossomal. Manteve febre apesar da terapêutica dirigida e evoluiu com HAD. Repetiu mielograma, mantendo hemofagocitose já sem parasitas, tendo aumentado corticoterapia e iniciado imunoglobulina com melhoria.

Dada a presença de síndrome de activação macrofágica e HAD iniciou rituximab.

Meses após a alta hospitalar, iniciou novamente febre sustentada e foram novamente identificados parasitas de Leishmania, pelo que reiniciou anfotericina B lipossomal associada a miltefosina.

Mantém follow-up, encontrando-se assintomática e com corticóides em esquema de desmame.”

**“Abstract**

“Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a heterogeneous and unpredictable autoimmune disease which can be complicated to approach and treat. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and diffuse alveolar hemorrhage (DAH) are rare disease complications.

The authors describe a clinical case of a 32-year-old woman with Lupus and fever of unknown origin. From the investigations performed, the myelogram revealed hemophagocytosis and Leishmania parasites, therefore liposomal amphotericin B was then started. In addition to directed therapy, she maintained fever that evolved with DAH. The myelogram was repeated and showed that she still had hemophagocytosis but now without parasites. Corticotherapy was increased and intravenous Immunoglobulin was started, with improvement.

Rituximab was started as a result of Macrophage Activation Syndrome (MAS) and DAH.

Months after discharge, she began once again to have sustained fever and Leishmania parasites were found again, therefore liposomal amphotericin B was started once more associated with Miltefosine.

She continues being followed-up as she is asymptomatic and using steroids in weaning scheme.”

Comentário 4: “o título é fraco pois deviam indicar qual a complicação”

Resposta: O título “Lupus Eritematoso Sistémico: complicações da doença e do seu tratamento” foi alterado para “Leishmaniose Visceral associada a Síndrome de Ativação Macrofágica e a Hemorragia Alveolar Difusa numa doente com Lupus”

"Visceral Leishmaniasis associated with Macrophage Activation Syndrome and Diffuse Alveolar Hemorrhage in a Lupus Patient"

Comentário 5: “na listagem final de referências deverão ser identificados os seis primeiros autores das obras consultadas, e só depois fazer-se uso da expressão "et al".”

Resposta: Procedi as alterações sugeridas, com a identificação dos seis primeiros autores de cada obra.

1. Cervera R., Espinosa G., Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J., Cid M. C. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Diagnóstico y tratamiento, 5ª Edición, Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2015, Page 1-27

2. Rosado F.G.N., Kim A.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. Am J Clin Pathol 2013; 139:713

3. Pottier V., Pierrot M., Subra J.F., Mercat A., Kouatchet A., Parrot A. et al. Successful rituximab therapy in a lupus patient with diffuse alveolar haemorrhage. Lupus 2011; 20:656

4. Kleynberg R., Schiller G., Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults: An Update on Diagnosis and Therapy, Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 10, Issue 11 November 2012, Page 726-732

5. McClain K.L. Treatment and prognosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Up to date [Acessed April 19, 2016] Available from: http://www.uptodate.com

6. Tse J.R., Schwab K.E., McMahon M., Simon W.. Rituximab: an emerging treatment for recurrent diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Lupus 2015; 24:756-759

7. Prior-Español A., Martínez-Morillo M., Riveros-Frutos A., Olivé A. Cartas al Editor. Tratamiento con rituximab e inmunoglobulinas en la hemorragia alveolar difusa recurrente en lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2015;145(11):507–509

8. Martínez-Martínez M.U., Abud-Mendoza C. Recurrent diffuse alveolar haemorrhage in a patient with Systemic Lupus Erythematosus: long-term benefit of rituximab. Lupus 2012 21: 1124 originally published online 29 March 2012

9. McQuarrie S., Kasper K., Moffatt D.C., Marko D., Keynan Y. Relapse of visceral leishmaniasis in an HIV-infected patient successfully treated with a combination of miltefosine and amphotericin B. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2015 Nov-Dec; 26(6): 325-329

10. Lindoso J.A.L., Cunha M.A., Queiroz I.T., Moreira C.H.V. Leishmaniasis – HIV coinfection: current challenges. HIV/AIDS – Research and Palliative Care, Volume 8, 2016, Pages 147-156

11. Fukaya S., Yasuda S., Hashimoto T., Oku K., Kataoka H., Horita T. et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. Rheumatology (Oxford) 2008; 47:1686

12. Bern C. Clinical manifestations and diagnosis of visceral leishmaniasis. Up to date [Acessed April 19, 2016] Available from: http://www.uptodate.com

13. Murray H.W. Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. Am J Trop Med Hyg 2004; 71:787

14. Rajagopala S., Dutta U., Chandra K.S., Bhatia P., Varma N., Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis--case report and systematic review. J Infect 2008; 56:381

15. Fardet L., Galicier L., Lambotte O., Marzac C., Aumont C., Chahwan D. et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY. Vol. 66, No. 9, September 2014, pp 2613–2620. DOI 10.1002/art.38690

**Revisor A** (ver também o documento anexo)

Comentário 1: “Antes de mais gostaria de felicitar os autores pela partilha deste caso clínico que no meu entender tem grande interesse clínico e prático. O facto de ter sido uma doente complicada e difícil de gerir tornou a sua descrição também ela complicada, porém os autores na sua apresentação (caso clínico propriamente dito) conseguiram torná-la simples! De destacar a originalidade do caso clínico que descreve várias complicações do LES.”

Resposta: Obrigada pelo comentário. Os autores também consideram este caso extremamente interessante, tendo sido um constante desafio a sua abordagem.

Comentário 2: “A estrutura do manuscrito é adequada (título, resumo, introdução e descrição do caso clínico).”

Resposta: Obrigada pelo comentário.

Comentário 3: “Ao longo do artigo existem alguns pormenores que penso que podem ser melhorados principalmente a discussão do artigo. Esta deverá ser restruturada, considerando essa permissa essencial para que o artigo possa ser publicado na AMP.”

Resposta: Ver resposta ao comentário 22

Comentário 4: “Não foram referidos: PROTECÇÃO DE PESSOAS, CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS, CONFLITOS DE INTERESSE e FONTES DE FINANCIAMENTO.”

Resposta: Procedi às alterações sugeridas.

**“Protection of Humans and Animals:** The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association.

**Data Confidentiality:** The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients’ data publication.

**Patient Consent:** Obtained.

**Conflicts of Interest:** Authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.”

Comentário 5: “Extensão: Como refiro em comentários ao longo do artigo, algumas imagens e tabelas deveriam ser integradas.”

Resposta: Ver resposta a comentários 11, 15 e 17

Comentário 6: “Recomendação de publicação: Acho que deve ser publicado após alterações sugeridas. Como já referi é um caso clínico interessante que poderá ajudar a prática clinica diária.”

Resposta: Obrigada pelo comentário.

Comentário 7: “Referências: a literatura existente foi considerada de forma apropriada e seguem o estilo da AMP. Ao reformular a discussão acredito que haja necessidade de integrar outros artigos nas referências bibliográficas.”

Resposta: Foram introduzidas duas novas referências bibliográficas, após reformulação do artigo de acordo com as sugestões sugeridas. Contudo houve necessidade de remover 2 referências bibliográficas prévias no sentido de cumprir o limite máximo de 15 referências. As referências introduzidas foram as seguintes:

7. Prior-Español A., Martínez-Morillo M., Riveros-Frutos A., Olivé A. Cartas al Editor. Tratamiento con rituximab e inmunoglobulinas en la hemorragia alveolar difusa recurrente en lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2015;145(11):507–509

15. Fardet L., Galicier L., Lambotte O., Marzac C., Aumont C., Chahwan D. et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY. Vol. 66, No. 9, September 2014, pp 2613–2620. DOI 10.1002/art.38690

Comentário 8: “Que tipo de LES? SLICC da doente? Hemodiálise por Nefrite lúpica? APL positivo? Importante a dose de corticoterapia sistémica actual assim como restante terapêutica (AINE?IBP?). Imunossupressão prévia? Nacionalidade da doente?”

Resposta: Houve necessidade de omitir muita da informação dado o limite de palavras. De qualquer forma este parágrafo foi reestruturado tentando incorporar mais alguma informação da que foi sugerida.

“The authors describe a clinical case of a 32 years old woman with SLE since 2006, with cutaneous, articular and renal involvement, a SLICC/ACR damage index of 3 and a SLEDAI of 7. She is under treatment with 20 mg of prednisolone (PDN) in weaning scheme. She was in a regular Hemodialysis program as a result of lupus nephritis. She previously underwent several treatment regimens (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporin and human intravenous immunoglobulin), always with disease progression.”

Fiquei na dúvida se ao referir-se a SLICC era a avaliação do dano ou os critérios de diagnóstico SLICC 2012. Dado o limite de palavras, optei por colocar no artigo o dano, mas em relação aos critérios de classificação segundo o consenso SLICC 2012 preenchia 6 critérios. Relativamente aos APL estes eram negativos, como é possível visualizar na tabela número 1.

Comentário 9: “Tipo de flares? Quando o último? Imunossupressão sem ser corticoterapia sistémica? Quando último curso de antibiótico?”

Resposta: Houve necessidade de omitir muita da informação dado o limite de palavras. De qualquer forma este parágrafo foi reestruturado tentando incorporar mais alguma informação da que foi sugerida.

“She previously underwent several treatment regimens (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporin and human intravenous immunoglobulin), always with disease progression.

She had previous multiple infectious, mostly central venous catheter CVC infections, in recent weeks, as well as lupus flares with fever and elevated inflammation markers, and was treated only with an increase dose of corticosteroids.”

Comentário 10: “Upper endoscopy revealed a pylorus ulcer with 8 mm of maximum diameter without active bleeding” » “Complicação da medicação do LES”

Resposta: “Upper endoscopy revealed a pylorus ulcer of 8 mm without active bleeding, associated with PDN and non-steroidal anti-inflammatory drug use.”

Comentário 11: “Deveria haver uma tabela com evolução analítica. Existem dados que não devem ser omitidos de forma a não criar dúvidas na compreensão da evolução assim como no diagnóstico diferencial.”

Resposta: Tal como sugerido, coloquei uma tabela com os principais resultados laboratoriais e a sua evolução.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **To admission**  **(December 2015)** | **Diagnosis of HLH and leishmaniasis** | **Under amphotericin B** | **After 2 weeks of amphotericin B -**  **MAS + DAH + CVC infection** | **At hospital discharge (February 2016)** | **New hospitalization**  **(September 2016) -**  **Reactivation of visceral leishmaniasis** | **At hospital discharge (October 2016)** |
| **Hemoglobin (g/dl) (N: 12-16)** | 5,88 | 10,23 | 7,5 | 10,89 | 9,7 | 8,7 |
| **Leukocytes (cel/uL) (N: 4-11)** | 2600 | 3000 | 2600 | 6100 | 2200 | 3000 |
| **Platelet (cel/uL) (N: 150-400)** | 66000 | 89000 | 85000 | 174000 | 101000 | 177000 |
| **C-reactive protein (mg/dl) (N: <0,5)** | 7,2 | 1,9 | 34 | 1,6 | 2,2 | 1,6 |
| **Erythrocyte sedimentation rate (mm/h) (N: <10)** | 40 |  | 110 |  | 15 |  |
| **Ferritin (ng/ml) (N: 10-291)** | 2309 | 1411 | 1598 | 641 | 1869 | 615 |
| **Triglycerides (mg/dl) (N: <150)** | 560 | 513 | 488 | 275 | 245 | 230 |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Antinuclear antibodies** | 1:1280 |  |  |  |  |  |
| **Anti-dsDNA (UI/ml) (N: <10)** | >379 |  | >379 | 77 | 75 | 60 |
| **Complement C3 / C4 (mg/dl) (N: 90-180 /12 -36)** | 25 / 6 |  | 38 / <6 | 87 / 14 | 67 / 14 | 85 / 19 |
| **Antiphospholipid antibodies** | Negative |  |  |  |  |  |
| **Immunoglobulins (IgG, IgM, IgA, IgE)** | Normal |  |  |  |  |  |

Comentário 12: “Não foram pedidas serologias para CMV, Borrelia e Coxiella?”

Resposta: Foram pedidas serologias de CMV, Borrelia e Coxiella que foram negativas. Não coloquei no artigo mais uma vez pelo limite de palavras.

Comentário 13: “SLEDAI de 7 pelo menos. Flare ligeiro a moderado!”

Resposta: Sim o SLEDAI da doente era de 7, ou seja, um flare moderado.

Comentário 14: “Acho que não podemos assumir nesta fase que a l. hemofagocítica seja só do Kala-azar… pode ser, mas também pode ser do LES. Apesar de ser raro, as duas são doenças associadas à l. hemofagocitica.”

Resposta: Nós concordamos com o Revisor, e nesta fase não é certo que a Linfohistiocitose fosse secundária à Leishmaniose uma vez que o doente apresentava parâmetros de Lupus em actividade e após tratamento dirigido com Anfotericina B a hemofagocitose não resolveu. Deste modo, apesar da Leishmaniose ser uma causa possível de HLH, à posteriori, achamos que a doente tinha muito provavelmente Linfohistiocitose secundária ao LES, ou seja, uma Síndrome de Activação Macrofágica e concomitantemente uma Leishmaniose Visceral. Na altura assumiu-se sobretudo como sendo secundária à Leishmaniose, daí se ter realizado apenas tratamento inicial com Anfotericina B sem aumento da imunossupressão.

“HLH associated with Visceral Leishmaniasis (Kala-azar), was assumed, fulfilling the HLH 2004 criteria and with a HScore 2014 of 242 (99% probability).”

Comentário 15: “Existe um score mais recente validado para adultos. Fardet et al propuseram novos critérios para a SHF secundária, com validação em adultos, denominados HScore. Este deveria ser mencionado aqui em vez do anterior. Mostrar em anexo uma tabela com os critérios Hscore seria interessante.”

Resposta: Tal como sugerido também foi colocado o HScore no texto e uma tabela em anexo.

“HLH associated with Visceral Leishmaniasis (Kala-azar), was assumed, fulfilling the HLH 2004 – criteria and with a HScore 2014 of 242 (99% probability).”

**Table 2:** The HScore - Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome – 2014

|  |  |
| --- | --- |
| Parameter | No of points (criteria for scoring) |
| Known underlying immunosuppression\* | 0 (no) or 18 (yes) |
| Temperature (°C) | 0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4) |
| Organomegaly | 0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly) |
| No. of cytopenias† | 0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages) |
| Ferritin (ng/ml) | 0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), or 50 (>6,000) |
| Triglyceride (mmoles/liter) | 0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4) |
| Fibrinogen (gm/liter) | 0 (>2.5) or 30 (≤2.5) |
| Serum glutamic oxaloacetic transaminase (IU/liter) | 0 (<30) or 19 (≥30) |
| Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate | 0 (no) or 35 (yes) |

\* Human immunodeficiency virus positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (i.e., glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).

† Defined as a hemoglobin level of ≤9.2 gm/dl and/or a leukocyte count of ≤5,000/mm3 and/or a platelet count of ≤110,000/mm3.

Comentário 16: “She started liposomal amphotericin B (4 mg/kg on days 1-5, 10, 17, 24, 31 and 38 - total dose of 40 mg/ kg).” » “Já foi a dose inicial indicada para os com coinfecção de HIV/imunodepremido! Deveriam ter pensado em fazer profilaxia secundária…”

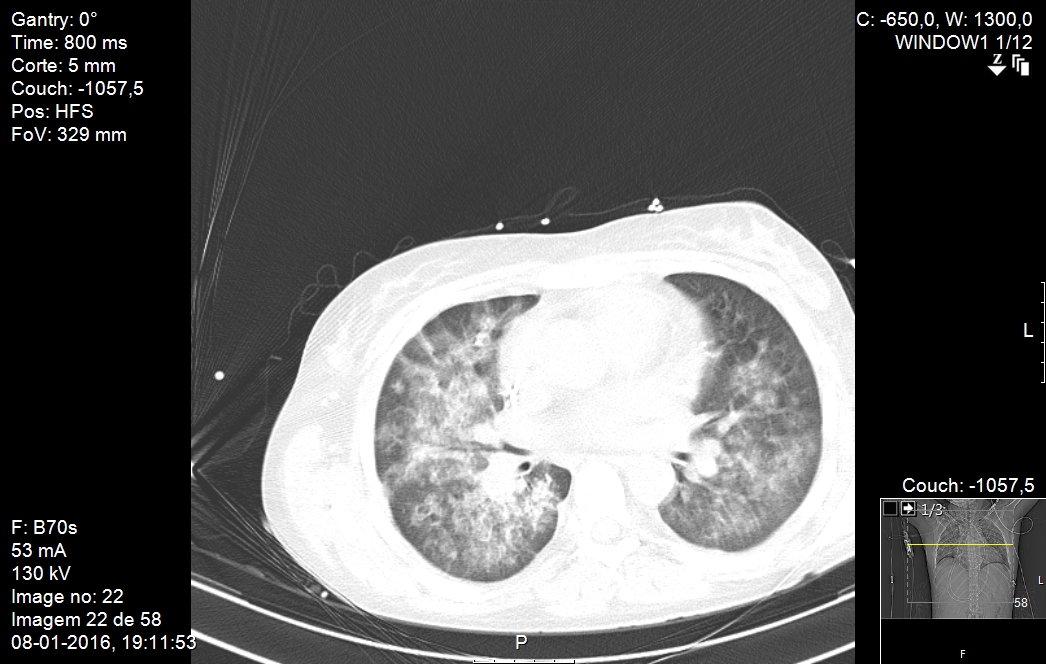
Resposta: Foi realizado o esquema de Anfotericina B lipossómica usado para os doentes VIH+ ou imunocomprometidos, dado tratar-se de uma doente imunodeprimida por várias razões (doença autoimune, sob corticoterapia, múltiplos imunossupressores prévios, hemodialisada, CD4 <200). Em relação à profilaxia secundária, as suas indicações ainda não estão bem definidas sobretudo no que respeita ao doente não-VIH. Nesta doente em particular, poderia ter sido realizada profilaxia secundária uma vez que no fundo se comporta como uma doente VIH+ muito imunodeprimida, dado CD4 <200.

Na altura face à evidência científica e à ausência formal de indicação não foi realizada profilaxia secundária, contudo, posteriormente, achamos que a deveríamos ter feito.

Realçamos assim a importância da revisão e da partilha destes casos reais, para que exista uma reflexão sobre o que foi feito e sobre o que deveria ter sido feito, no sentido de melhorar a abordagem e o tratamento de futuros doentes.

Comentário 17: “Tinha interesse termos imagens da TAC tórax.”

Resposta: Não foi colocada a imagem de TAC tórax dado que o limite de tabelas/figuras é de 5 e o caso clínico já tem 3 imagens e 2 tabelas. De qualquer forma fica aqui a imagem da TAC tórax da doente.



Comentário 18: “PCR para Mycobacterium?”

Resposta: A PCR de Mycobacterium tuberculosis foi realizada e foi negativa. Foi colocada esta informação no artigo.

“Polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis, HBV, HCV and HIV was negative, as well as other requested serologies (Syphilis, Rubella, Paul Bunnell, CMV, Widal, Wright, Rose Bengal and Rickettsia).”

Comentário 19: “Prednisolone dose was increased to 2 mg/kg/day “ » Mas estava a fazer quanto antes?”

Resposta: “Prednisolone dose was increased to 2 mg/kg/day (previously with 30mg)”

Nesta altura a doente estava com 30 mg de Prednisolona. Foi admitida com 20 mg mas esta dose foi aumentada para 30 mg pelo risco de Insuficiência da supra-renal.

Comentário 20: “…intravenous human immunoglobulin 400 mg/kg/day for 5 days was started due to the diffuse alveolar haemorrhage and the Macrophage Activation Syndrome in the meantime diagnosed.” » “Papel da IgIV na Hemorragia alveolar no LES e na MAS?”

Resposta: Nesta fase optou-se por realizar tratamento com Imunoglobulina dado tratar-se de uma complicação grave do lupus e presença de infecção concomitante (Choque séptico com ponto de partida em catéter venoso central).

“…intravenous human immunoglobulin 400 mg/kg/day for 5 days was started due to DAH and MAS (HLH associated with rheumatic diseases), in the meantime she was diagnosed with a concomitant infection.”

O artigo seguinte relata um caso de um doente com Hemorragia Alveolar Difusa recorrente tratada com sucesso com Imunoglobulina ev e Rituximab.

7. Prior-Español A., Martínez-Morillo M., Riveros-Frutos A., Olivé A. Cartas al Editor. Tratamiento con rituximab e inmunoglobulinas en la hemorragia alveolar difusa recurrente en lupus eritematoso sistémico. Med Clin (Barc). 2015;145(11):507–509

Comentário 21: “Como diagnosticaram MAS? É um subtipo de linfopatia hemofagocitica que deve ser pensada quando surge em doentes com doenças reumatológicas!”

Resposta: MAS é um tipo de Linfohistiocitose Hemofagocítica que surge associada a doenças reumatológicas.

“…intravenous human immunoglobulin 400 mg/kg/day for 5 days was started due to DAH and MAS (HLH associated with rheumatic diseases), in the meantime she was diagnosed with a concomitant infection.”

Comentário 22: “Penso que a discussão é a vertente mais interessante e mais importante de um artigo… que justifica diagnóstico, marcha de diagnóstico assim como terapêutica instituida de acordo com literatura. Realça o que tornou importante este caso clínico. Esta discussão não me parece que cumpra os mesmos requisitos e deveria ser remodelada.

Deveria:

- Ter em conta os comentários prévios

- Realçar todas as complicações comuns ou raras do LES deste caso clinico

- Focar-se nas duas complicações mais raras (l. hemofagocitica e hemorragia alveolar difusa)

- 2 causas claras de l. hemofagocitica

- O que apoiou este diagnostico

- Tratamento utilizado com referências (falaram apenas do RTX e esquema de Leishmania… razão pela qual usaram IgIV????)”

Resposta: A discussão foi reformulada de acordo com as alterações sugeridas.

**“Discussion:**

HLH is an aggressive and potentially fatal disease.2,4,5 A febrile syndrome of unknown origin with multi organ involvement should alert us to this possibility. In this case, the combination of fever with pancytopenia, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia and splenomegaly raised this suspicion. Hemophagocytosis was also found on bone marrow examination.

Non-response to directed treatment was verified, the study was continued and culminated in the diagnosis of another rare but life-threatening complication of SLE, with a high early mortality rate: DAH. Taking into account laboratory markers of lupus activity and HLH, a MAS was simultaneously assumed.

Specific therapy is based on agressive immunossupressive treatment. Due to a severe clinical situation and concomitant infection, it was decided to initiate intravenous immunoglobulin and then rituximab.

Despite the fact that data is limited on rituximab and intravenous immunoglobulin, there are some case reports that show its benefits in SLE, particularly in severe and refractory disease. There is also some evidence of rituximab in preventing recurrences of DAH in patients with Lupus.3,6,7,8

Due to reactivation of Leishmania infection, despite scant information in the literature, we have decided to maintain prophylaxis with liposomal amphotericin B while the patient is B cell depleted, similar to what is recommended for HIV infection.9,10

This case underline the complexity and difficulty of diagnosis. It was a constant challenge taking into account the rare and life-threatening complications of SLE, like HLH (associated with Leishmaniasis or autoimmune disease) and DAH. The association of infectious complications made clinical reasoning and targeted treatment more difficult.”

Comentário 23: “Deveria ser colocadas setas nas imagens.”

Resposta: Tal como sugerido foram colocadas setas nas Imagens 1 e 2.

**Figures**

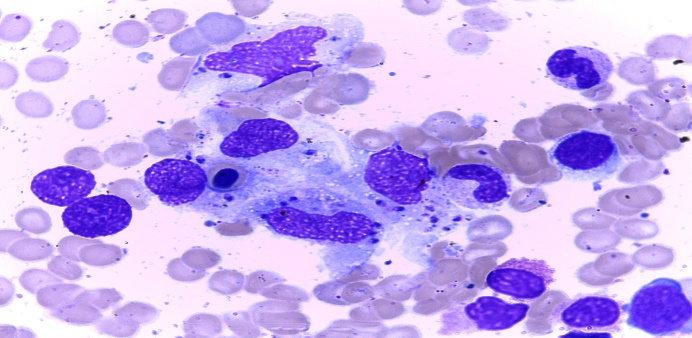
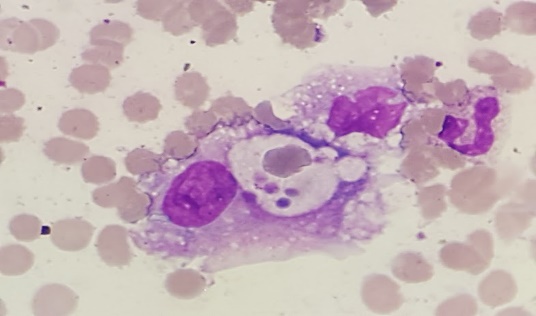
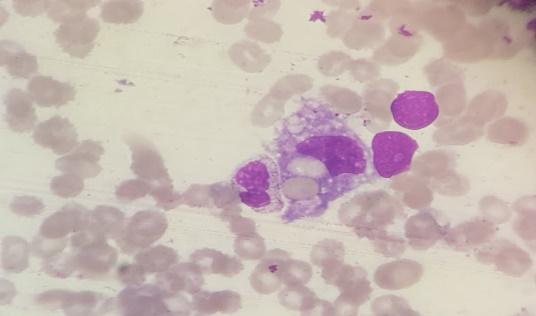


Figure 2. Leishmania amastigotes

Figure 1. Hemophagocytosis

**Revisor B**

Comentário 1: “Faltam as palavras-chave.”

Resposta: As palavras chave foram introduzidas.

**“Palavras-chave:** Lupus Eritematoso Sistémico; Síndrome de Activação Macrofágica; Leishmaniose Visceral; Hemorragia Alveolar Difusa”

Comentário 2: “A introdução é muito pobre, não definindo o objetivo do artigo nem a relevância da publicação deste caso clínico.”

Resposta: Tal como sugerido a Introdução foi reformulada de forma a evidenciar a relevância do artido.

**“Introduction:**

SLE is an autoimmune disease with a heterogeneous clinical course, characterized by periods of remission and relapse, with different degrees of severity that can affect any organ.1 HLH and DAH can be complications of this disease.2,3

This clinical case demonstrates the complexity of a patient with SLE who evolved with multiple and rare complications, including visceral leishmaniasis, MAS and DAH, and whose diagnostic and therapeutic approach was a constant challenge.”

Comentário 3: “Descrição do caso clínico, faltam dados muito importantes tais como: a) o tipo de envolvimento do lupus (ficamos a saber que tem envolvimento renal porque a doente está a fazer hemodiálise), b) porque está só medicada com corticóides? Qual a dose? c) fez algum imunossupressor? Se sim, porque suspendeu? Se não o fez, porquê? d) qual o SLEDAI-2k da doente?; f) é referido que a doente teve múltiplas infeções, quais e porquê? Imunodeprimida - Qual a dose de corticóides? tem diabetes associada ou outra comorbilidade? g) é referido que teve vários flares (lupus flare) traduzido por? h) durante "lupus flare" que tratamentos fez?; i) quais são os valores de referência para alguns dos resultados laboratoriais descritos (uns estão descritos outros não); j) é utilizada a abreviatura CVC sem haver a descrição da mesma antes da sua utilização;”

Resposta:

Houve necessidade de omitir muita da informação dado o limite de palavras. De qualquer forma o caso clínico foi reformulado de forma a incluir alguma da informação sugerida. Tal como sugerido foram colocados os valores de referência dos resultados laboratoriais (na tabela 1) e colocada a descrição de CVC como catéter venoso central antes da sua utilização.

“The authors describe a clinical case of a 32 years old woman with SLE since 2006, with cutaneous, articular and renal involvement, a SLICC/ACR damage index of 3 and a SLEDAI of 7. She is under treatment with 20 mg of prednisolone (PDN) in weaning scheme. She was in a regular Hemodialysis program as a result of lupus nephritis. She previously underwent several treatment regimens (cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporin and human intravenous immunoglobulin), always with disease progression.

She had previous multiple infectious, mostly central venous catheter (CVC) infections, in recent weeks, as well as lupus flares with fever and elevated inflammation markers, and was treated only with an increase dose of corticosteroids.”

Previamente a doente não era seguida por nós e estava apenas medicada com prednisolona 20 mg. Apresentava alguns flares ligeiros do Lupus, os quais eram abordados com aumento da corticoterapia.

A doente não tinha outras comorbilidades, nomeadamente diabetes secundária a corticoterapia.

Comentário 4: “A discussão é muito pobre. Não há qualquer referência ao diagnóstico de ativação macrofágica secundária a leishmaniose visceral e simultaneamente ao diagnóstico de hemorragia alveolar difusa numa doente com LES. Não há referência ao que existe, ou não, descrito na literatura. É realizada uma discussão dos fármacos de forma individual como se a doente tivesse uma única patologia. Não são realizadas conclusões relevantes.”

Resposta: Como já foi referido previamente, a discussão foi reformulada de acordo com as alterações sugeridas.

**“Discussion:**

HLH is an aggressive and potentially fatal disease.2,4,5 A febrile syndrome of unknown origin with multi organ involvement should alert us to this possibility. In this case, the combination of fever with pancytopenia, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia and splenomegaly raised this suspicion. Hemophagocytosis was also found on bone marrow examination.

Non-response to directed treatment was verified, the study was continued and culminated in the diagnosis of another rare but life-threatening complication of SLE, with a high early mortality rate: DAH. Taking into account laboratory markers of lupus activity and HLH, a MAS was simultaneously assumed.

Specific therapy is based on agressive immunossupressive treatment. Due to a severe clinical situation and concomitant infection, it was decided to initiate intravenous immunoglobulin and then rituximab.

Despite the fact that data is limited on rituximab and intravenous immunoglobulin, there are some case reports that show its benefits in SLE, particularly in severe and refractory disease. There is also some evidence of rituximab in preventing recurrences of DAH in patients with Lupus.3,6,7,8

Due to reactivation of Leishmania infection, despite scant information in the literature, we have decided to maintain prophylaxis with liposomal amphotericin B while the patient is B cell depleted, similar to what is recommended for HIV infection.9,10

This case underline the complexity and difficulty of diagnosis. It was a constant challenge taking into account the rare and life-threatening complications of SLE, like HLH (associated with Leishmaniasis or autoimmune disease) and DAH. The association of infectious complications made clinical reasoning and targeted treatment more difficult.”

Comentário 5: “A bibliografia necessita de ser revista de acordo com as normas de publicação.”

Resposta: A bibliografia foi revista e está agora de acordo com as normas de publicação.