

Hemorragia alveolar difusa

Guillermo Ortiz, MD; Fabio Varón, MD.

DEFINICIÓN Y PATOGÉNESIS

La Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) es un síndrome clínico que se manifiesta generalmente con hemoptisis, anemia y presencia de infiltrados en la radiografía de tórax. Desde el punto de vista anatómico, la HAD se define como la presencia de sangre en los espacios alveolares distales sin que se pueda identificar ninguna anomalía endobronquial (1).

La presentación radiológica aguda de la HAD se caracteriza por la presencia de infiltrados de ocupación alveolar en la RX de tórax de predominio perihilar y bilateral que van confluyendo para configurar una imagen de completa consolidación del espacio aéreo, generalmente los ápices y la periferia de los pulmones son respetados. Estos infiltrados se resuelven en una a dos semanas, pero con los episodios repetidos de sangrado se puede desarrollar fibrosis intersticial (2).

El síndrome de hemorragia alveolar generalmente se manifiesta como un cuadro de inicio súbito, que compromete la microvasculatura pulmonar. Dentro de las entidades nosológicas definidas, cuya manifestación clínica puede ser la HAD tenemos el síndrome de Goodpasture, las vasculitis pulmonares y la hemosiderosis pulmonar primaria. Dado que la presentación de estas entidades puede ser indistinguible, es útil agruparlas como síndrome clínico de HAD e incluirlas dentro de los diagnósticos diferenciales (3).

En este síndrome clínico puede afectarse únicamente el pulmón como es el caso de la la hemosiderosis pulmonar primaria o puede estar asociado con enfermedad de otros órganos especialmente los riñones como es caso del Síndrome de Goodpasture o con compromiso multisistémico como se observa en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). La extensión del compromiso extrapulmonar es de gran utilidad para la elaboración de un diagnóstico adecuado (3.)

La inflamación de la microvasculatura pulmonar (**capilaritis**) ocurre en una amplia variedad de desór-

denes vasculíticos sistémicos. Gran parte de las descripciones patológicas de biopsias pulmonares realizadas en pacientes con hemorragia alveolar difusa se centran en la aparente lesión inflamatoria de las arterias o de las venas (4). En muchos casos la inflamación vascular (capilaritis) puede ser la única manifestación de un desorden sistémico.

Aunque es frecuente encontrar capilaritis asociada a la HAD, esta asociación no se presenta en el 100% de los casos. Dado lo heterogéneo de este grupo de entidades clínicas, la presencia de capilaritis, que es un hallazgo patológico podría orientar hacia un desorden vasculítico sistémico (4), **ver Cuadro 1.**

Cuadro 1. Etiologías de la had

Con presencia de capilaritis pulmonar

Síndrome antifosfolípido
Síndrome de Behcet
Síndrome de Good Pasture
Lupus eritematoso sistémico
Granulomatosis de Wegener
Polangitis microscópica
Nefropatía asociada a IgA
Síndrome pulmón riñón idiopático
Púrpura de Henoch-schonlein
Difenilhidantoína

Sin presencia de capilaritis pulmonar

Trasplante de médula ósea
Amiloidosis cardíaca
Daño alveolar difuso
Desórdenes de la coagulación
Coagulación intravascular diseminada
Crioglobulinemia mixta esencial
Hemosiderosis pulmonar primaria
Lesión por inhalación
Linfangiografía
Linfangioleiomiomatosis
Estenosis mitral
Neumonía necrotizante
Penicilamina
Hemangiomatosis pulmonar
Angiosarcoma pulmonar
Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
Anhidrido trimetilico
Esclerosis tuberosa

REFERENCIA (4)

* Medicina Interna y Neumología, Jefe Servicio de Broncoscopia, Hospital Santa Clara, Bogotá

La patogénesis de la hemorragia alveolar difusa no es un proceso completamente entendido ni uniforme para todas las entidades agrupadas bajo esta nomenclatura, en el caso del síndrome de Good-pasture parece ser que el evento más importante involucra la producción de anticuerpos en contra de la membrana basal alvéolo capilar y glomerular dirigidos en contra de un antígeno común presente en ambas membranas y al parecer desencadenado por un evento inflamatorio infeccioso (virus) o no infeccioso (fumar) que favorece la expresión de este antígeno y la reacción inmunológica secundaria, en esta entidad se encuentran anticuerpos circulantes en contra de las membranas basales correspondientes al riñón y al pulmón (1-23).

En el caso de las entidades en las que se encuentra histopatológicamente capilaritis parece que el depósito de complejos inmunes juegan un papel muy importante en el desarrollo de estas patologías con la activación posterior del complemento, liberación de aminas vasoactivas y de factores quimiotácticos. La presencia de complejos inmunes circulantes o asociados a las membranas basales favorece el desarrollo de inflamación vascular (5). Sin embargo, la ausencia de complejos inmunes circulantes o en la histopatología no necesariamente implica la no participación en la patogénesis de las enfermedades ya que pueden ser removidos por los granulocitos pocas horas después de su generación siendo imposible encontrarlos en los cortes histopatológicos (6)

Los ANCAS (Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos), se han postulado como elementos que participan en la generación de vasculitis sistémicas como es el caso de la granulomatosis de Wegener o la polangitis microscópica, en esta hipótesis se involucra a los ANCAS en la activación de neutrófilos y monocitos circulantes y la reacción cruzada de los ANCAS con antígenos presentes en la superficie endotelial. En general la activación neutrofilica desencadena la liberación de especies reactivas de oxígeno, enzimas lisosomales lo que causará lesión endotelial (4).

CLASIFICACIÓN

Se han propuesto múltiples clasificaciones, algunas con base en el estado inmunológico del paciente, Tabla 1 (2), con base en el mecanismo etiopatogénico (mediado complejos inmunes o anticuerpos antimembrana basal), otras tratan de establecer si está o no el riñón comprometido, Tabla 2 (3,4), o si el fenómeno denominado capilaritis está o no involucrado (5) (Cuadro 1).

La primera clasificación es muy útil (estado inmunológico) en la aproximación inicial al paciente con hemorragia pulmonar, ya que la clínica es muy inespecífica y el diagnóstico diferencial se estrecha de acuerdo a la competencia inmunológica del paciente.

Tabla 1. Clasificación de acuerdo a la competencia inmunológica

Huésped inmunocompetente	Huésped inmunocomprometido
Síndrome de Goodpasture Enfermedades del colágeno: LES G. Wegener Otras	Enfermedades idiopáticas Infecciones Tumores
Enfermedades aparentemente no mediadas inmunológicamente	
Hemosiderosis Pulmonar Idiopática Discrasias sanguíneas Reacciones a drogas Tumores	

Referencia (2)

La clasificación propuesta por Thomás e Irving en 1975 (3) y ampliada por el doctor Albelda (23) en 1984, en nuestro concepto brinda una aproximación más completa al combinar el mecanismo inmunopatogénico, con la expresión pulmonar y renal de dichas patologías.

Tabla 2. Clasificación de Albelda (HAD).

Grupo 1: Hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis y anticuerpos antimembrana basal.

Grupo 2: Hemorragia pulmonar asociada a enfermedad renal pero sin anomalías inmunológicas.

Grupo 3: Hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis y complejos inmunes.

Grupo 4: Hemorragia pulmonar asociada a complejos inmunes y sin enfermedad renal.

Grupo 5: Hemorragia pulmonar con anticuerpos antimembrana basal sin enfermedad renal.

Grupo 6: Hemorragia pulmonar sin asociación inmunológica demostrable o enfermedad renal.

Referencia (3,23)

El concepto de capilaritis pulmonar como manifestación de patologías como la Granulomatosis Wegener, LES, Síndrome de Goodpasture, síndrome

pulmón riñón idiopático, la enfermedad de Behcet, púrpura de Henoch-Schoenlein, nefropatía por IgA, síndrome antifosfolípido, el uso de difenilhidantoína y la emergente poliangeítis microscópica, se ha empleado de una manera equívoca como sinónimo de hemorragia alveolar difusa y está establecido que no es una característica universal como hallazgo histopatológico en pacientes con HAD (6); esto es que puede encontrarse hemorragia pulmonar sin capilaritis.

El diagnóstico del síndrome de hemorragia pulmonar difusa generalmente es clínico y radiológico mientras que el diagnóstico de capilaritis es estrictamente patológico y usualmente sugiere un proceso vasculítico sistémico subyacente. Esta distinción es importante porque va a influir en el diagnóstico diferencial, el tratamiento y el pronóstico (7).

A continuación se discutirán algunas precisiones sobre entidades específicas que podrían ayudar en el diagnóstico etiológico del síndrome de hemorragia alveolar difusa, vale la pena aclarar, que las mencionadas, ni son todas las entidades asociadas ni están todos los aspectos involucradas en cada una de ellas.

SÍNDROME DE GOODPASTURE

Dentro del Grupo 1 de la clasificación de Albelda (23) está el síndrome de Goodpasture descrito en 1.919, fue utilizado inicialmente para describir cualquier enfermedad que se manifestara como un síndrome de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis rápidamente progresiva (8). Actualmente el término se ha restringido a la tríada de hemorragia pulmonar, glomerulonefritis y anticuerpos antimembrana basal circulantes o evidenciados en las membranas basales (7).

Estos anticuerpos se unen específicamente a los antígenos de la membrana basal de los alvéolos, glomérulos, túbulos renales y plexos coroideos; se ha sugerido que los antígenos son las regiones no colagenosas carboxil terminal de la molécula de colágeno tipo IV, específicamente contra una subunidad monómerica de 28 kd dentro del dominio no colagenoso de la membrana basal. Estos anticuerpos pueden demostrar tanto en sangre como en tejidos con técnicas de inmunofluorescencia que evidencian depósitos lineares de IgG dentro del glomérulo y/o paredes capilares alveolares (8-23).

No hay reportes que definan la frecuencia de capilaritis pulmonar en el síndrome de Goodpasture,

lo que se describe en los hallazgos patológicos es hemorragia aislada o asociada con membranas hialinas, engrosamiento intersticial con edema y/o BOOP (Bronquiolitis Obliterante con Neumonía en Organización) (5). Como se menciona inicialmente, la inmunopatogénesis de la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal es compleja; claramente elementos genéticos predisponen a los pacientes a su desarrollo, posteriormente un agente todavía no definido o parcialmente definido (virus?) induce formación de auto anticuerpos contra los epítopes contenidas en el colágeno tipo IV, el cual está localizado principalmente en la membrana basal de los alvéolos y las nefronas.

El síndrome de Good-Pasture es una enfermedad poco común, representa 1-2% de todos los casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva. En nuestro medio no hay estadísticas acerca de su incidencia. Es un desorden de pacientes de raza blanca, con predominio en los hombres, en una relación de 2:1 a 9:1. Se puede presentar en cualquier edad de la vida, sin embargo, el promedio de presentación es a los 35 años. Aunque también se describe una distribución bimodal con un pico en el adulto joven y en la década de los 60 años (8).

La presentación clínica típica ocurre en adultos jóvenes hombres, dentro de los cuales la mayoría tiene signos y síntomas pulmonares consistentes en tos seca, hemoptisis y disnea progresiva generalmente se asocian con evidencia de enfermedad renal, que se manifiesta con hematuria microscópica y niveles de creatinina altos. La hemoptisis es usualmente leve, algunas veces másiva siendo la causa más común de muerte en estos pacientes. Este grupo de pacientes corresponde al 60-80% de los pacientes, un 40% sólo tienen enfermedad renal y menos del 10% enfermedad limitada al pulmón. La mayoría de los pacientes tienen síntomas prodrómicos consistentes en fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, pérdida de peso y dolor torácico (8).

El diagnóstico definitivo se basa tanto en las características clínicas como en la documentación de anticuerpos circulantes o en tejido contra la membrana basal. Estos anticuerpos séricos son altamente sensibles (97%) y altamente específicos (98%). El patrón de oro para el diagnóstico de este síndrome es la demostración de depósitos lineares de inmunoglobulinas dentro de las membranas basales alveolares y/o glomerulares. Estas inmunoglobulinas son del tipo IgG aunque se han reportado IgA e IgM. El pronóstico del síndrome de Goodpasture ha mejorado en los últimos 30 años con plasmaféresis e

inmunosupresión, así como con las medidas de soporte del tipo hemodiálisis que en asociación con los test serológicos que contribuyen a su reconocimiento temprano (8).

ENFERMEDADES DEL COLÁGENO Y HEMORRAGIA ALVEOLAR

Lupus eritematoso sistémico

Es la enfermedad del colágeno que más se relaciona con hemorragia alveolar difusa. La mayoría de los pacientes con LES y este síndrome ya tienen diagnóstico establecido de LES, aunque en raros casos puede debutar con HAD (6). Aproximadamente 2% de todos los pacientes con LES presentan este cuadro, siendo una presentación poco frecuente pero con una alta mortalidad.

El espectro clínico va desde una forma rara, leve y crónica a un agudo y másivo sangrado que amenaza la vida. Afecta mujeres jóvenes igual que la enfermedad sistémica. Los pacientes se presentan con disnea, tos y algunas veces fiebre. En dos terceras partes de los casos es un cuadro agudo de menos de tres días. La hemoptisis ocurre en el momento de la presentación en un 50% de los pacientes y un pequeño número nunca desarrolla hemoptisis. El diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica, infiltrados nuevos en la placa; la hipoxemia arterial es frecuente y profunda y la mitad de los pacientes requiere ventilación mecánica observa en estos pacientes un decremento en la hemoglobina sérica (9).

La nefritis lúpica (compromiso renal asociado al LES) está usualmente presente pero como una condición preexistente, más que una condición aguda, relacionada con la hemorragia alveolar. El compromiso renal tiene una alta asociación con la presentación clínica del síndrome clínico de hemorragia alveolar (93%) (9).

En la tercera parte de los casos los pacientes presentan una infección viral o bacteriana aguda, sobre todo en los pacientes que vienen con terapia inmunosupresora. En estos pacientes es prudente descartar infecciones por patógenos virales del tipo citomegalovirus, herpes virus o bacterianos como la *legionella* y el *estafilococo* (22).

Los hallazgos histopatológicos de la hemorragia alveolar aguda recuerdan a los de la neumonitis lúpica e incluyen infiltración intersticial tanto polimorfonuclear

como mononuclear, membranas hialinas, necrosis y edema alveolar, trombosis microvascular, proliferación de la íntima vascular, trombos organizados intramurales cambios asociados a macrófagos cargados con hemosiderina (9).

La vasculitis que antiguamente se creía rara en este tipo de pacientes, y ahora descrita como capilaritis se reporta en las series hasta en un 80%, aunque como lo hemos mencionado no es específica de LES (22). Los estudios de inmunofluorescencia de tejido obtenido por biopsia pulmonar abierta o transbronquial evidencian en la mayoría de los pacientes con LES el depósito de complejos inmunes especialmente IgG y otros anticuerpos así como depósitos de C3 dentro de las paredes alveolares, el intersticio y las células endoteliales.(22).

Como se menciona antes existen muchas similitudes entre la neumonitis lúpica y la hemorragia alveolar en pacientes con LES, por lo que se ha propuesto que ambas representan la misma entidad con diferentes formas clínicas de presentación reflejando diferentes espectros de la enfermedad, caracterizadas ambas por lesión a la unidad alvéolo-capilar. (22).

El tratamiento consiste en corticoesteroides, especialmente bolos de metilprednisolona, en asociación con ciclofosfamida. En la literatura se encuentran reportes de casos en los que se menciona la utilización de azatioprina y 6-mercaptopurina, con resultados variables. La plasmaféresis se ha empleado en algunos pacientes con resultados anecdóticos sin datos de sobrevida en comparación con la terapia inmunosupresora (22, 24, 25).

Artritis reumatoidea

En pacientes con artritis reumatoide, raramente se ha encontrado vasculitis pulmonar y hemorragia alveolar difusa. Los casos descritos se han visto en casos asociados a síndrome pulmón riñón y en asociación a seropositividad para ANCAS (9).

Polimiositis

En esta patología se han descrito algunos casos de hemorragia alveolar difusa y capilaritis pulmonar, junto con debilidad muscular y neumonitis aguda. En los cuales se ha observado una respuesta adecuada a los esteroides (9).

Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)

Los pacientes que exhiben EMTC, que tiene asociado a su cuadro clínico características de LES pueden presentar como complicación una hemorragia alveolar y se supone que los mecanismos inmunopatológicos causantes de la hemorragia alveolar son similares (10).

Vasculitis pulmonares y hemorragia alveolar difusa

Granulomatosis de Wegener

Es un síndrome vasculítico que se caracteriza por una inflamación granulomatosa necrotizante del tracto respiratorio superior e inferior, glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria y vasculitis de pequeños vasos. Adicionalmente se han descrito formas limitadas de GW que respetan el riñón (17, 25).

La identificación de una nueva clase de autoanticuerpos, llamados ANCAS ha facilitado el diagnóstico de GW y de las vasculitis englobadas bajo el amplio término de pauci-inmunes y que incluyen la poliangeítis microscópica y el Síndrome pulmón riñón idiopático. Los ANCAS, son anticuerpos dirigidos contra los gránulos primarios del neutrófilo y lisosomas del monocito. Estos anticuerpos de acuerdo al patrón de inmunofluorescencia se dividen en dos grupos llamados citoplasmático (c-ANCAS) y perinuclear (p-ANCAS), interesándonos en esta sección los primeros por su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la GW (20).

La GW afecta pacientes entre 30 y 60 años de edad, sin predominio de género. Es una enfermedad rara, la incidencia es desconocida, pero se describe una prevalencia de 3 por 100.000 personas en Estados Unidos (18). No hay datos en nuestra población, encontrado algunas series de casos. La granulomatosis de Wegener es una vasculitis sistémica que posee una amplia gama de presentación clínica que va desde leve, indolente hasta una forma aguda, agresiva asociada a un grave compromiso multisistémico. Dada esta amplia gama de presentaciones clínicas en más o menos un 30% de los pacientes el diagnóstico puede tardarse más de un año.

Los órganos comprometidos más frecuentemente en la granulomatosis de Wegener son en primer lugar aquellos que conforman el tracto respiratorio superior como son los oídos, nariz y garganta afectados en

un 70 % en el inicio de la enfermedad y 92% durante el seguimiento; esto fue descrito en una de las series más grandes de casos en los cuales se agruparon 158 pacientes y se siguieron por más de 16 años (19). El siguiente órgano comprometido es el pulmón (45% al inicio y 85% durante el seguimiento). La sintomatología del compromiso pulmonar está dada por tos, hemoptisis o pleuritis y se manifiesta en la radiología como infiltrados pulmonares, nódulos o ambos. Vale la pena anotar que la hemorragia alveolar difusa en GW es una forma inusual de presentación y pareciera que representa una variante fulminante en la cual también el compromiso renal es muy prevalente así como la mortalidad (17, 25).

El compromiso renal ocurre en menos del 20% de los pacientes durante la presentación inicial, pero hasta en un 75% durante el seguimiento, siendo esta manifestación clínica una causa de morbimortalidad. Fuera de la hematuria, la glomerulonefritis es casi siempre asintomática. Otros órganos involucrados son los ojos en un 52% de los pacientes. Otras manifestaciones menos específicas son artralgias, mialgias, fiebre, pérdida de peso, lesiones de piel, compromiso del sistema nervioso y pericarditis. En los casos de compromiso agudo y severo el pronóstico en pacientes no tratados es ominoso con un tiempo de sobrevida de cinco meses, con los regímenes terapéuticos actuales la sobrevida a cinco años es del 85% (19).

Poliangeítis microscópica

Es una vasculitis sistémica de pequeño y mediano vaso asociada con glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria, sin evidencia clínica o patológica de GW, neoplasia u otra enfermedad asociada con estos hallazgos. Es una patología con características propias y por su compromiso tanto de vasos de mediano y pequeño calibre al contrario de la Poliarteritis nodosa, compromete frecuentemente el pulmón. Se ha descrito una fuerte asociación entre los p-ANCA y esta patología. Los ANCA están presentes entre un 50 a 90% de los pacientes (12).

La frecuencia de capilaritis en poliangeítis microscópica no es clara, aunque hay reportes de que hasta en un 30% está presente. Los pacientes demuestran un patrón normal de inmunofluorescencia sin evidencia de complejos inmunes circulantes. Es una enfermedad rara con una incidencia de 2.4 casos por millón. La hemorragia pulmonar ocurre en un 30 a 50% de los pacientes y frecuentemente domina el cuadro siendo la presentación que conlleva más mortalidad

(12). La terapia inmunosupresora con esteroides y ciclofosfamida ha mejorado la supervivencia hasta el 70% a 10 años (12).

Síndrome de Churg-Strauss

También llamada angitis alérgica, es una vasculitis de pequeño vaso de presentación inusual; asociada con asma y eosinofilia en sangre o tejidos comprometidos. La incidencia en Estados Unidos es de 2,4 casos por millón. La hemorragia alveolar difusa es una complicación muy rara. La respuesta a los esteroides es buena alcanzando remisiones en el 80% de los pacientes.

Síndrome de Behcet

Es un síndrome descrito en 1937, consiste en estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales e iridociclitis, también incluye compromiso de otros órganos como piel, sistema gastrointestinal, corazón, pulmón y sistema nervioso (11, 26).

Es una vasculitis con depósito de complejos inmunes en su patogénesis. El compromiso pulmonar es raro, cuando se presenta se manifiesta como hemoptisis episódica. Las características histopatológicas son las de una vasculitis necrotizante neutrofílica o linfocítica que envuelve todos los tamaños de arterias, venas y capilares pulmonares (11).

Las complicaciones incluyen infartos pulmonares, trombosis arteriales y venosas y aneurismas de las arterias pulmonares elásticas. La hemorragia pulmonar puede resultar de destrucción de las arterias pulmonares, ruptura de aneurismas, infartos pulmonares o capilaritis pulmonar extensa. Los estudios de inmunofluorescencia revelan en las paredes de las venas pequeñas y los capilares IgG, C3, C4 y complejos inmunes (5).

Púrpura de Henoch- Schoenlein

Es un síndrome clínico patológico caracterizado por púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal y compromiso renal y pulmonar. Es una enfermedad de la infancia (5). La característica histopatológica corresponde a una vasculitis generalizada de pequeños vasos con depósitos de complejos inmunes del tipo Ig A. El compromiso pulmonar es raro e incluye vasculitis con hemorragia alveolar difusa e infarto pulmonar.

Síndrome pulmón-riñón idiopático

Es un grupo de desórdenes heterogéneos que se caracterizan por una hemorragia pulmonar no explicable y glomerulonefritis rápidamente progresiva, en ausencia de compromiso de otros órganos. También se ha denominado en la literatura como glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática con hemorragia alveolar (3). Se ha demostrado la presencia de capilaritis y hemorragia alveolar difusa en estos pacientes. Se ha descrito la relación con la presencia de p-ANCAS, pero esto no está uniformemente reportado (21).

Otras causas de la hemorragia alveolar

La hemorragia alveolar puede verse también en distintos tipos de enfermedades, que por su baja frecuencia de presentación las hemos agrupado bajo este subgrupo:

Infecciosas: dentro de los pacientes inmunosuprimidos la *Aspergillosis*, por su afinidad por la vasculatura.

Candida en este mismo grupo de pacientes también se describe como causa potencial de hemorragia alveolar.

El citomegalovirus, especialmente en pacientes con trasplantes de órganos sólidos o médula ósea.

Legionelosis.

Hantavirus.

Infecciones piógenas también han sido asociadas con vasculitis.

Tumores: los angiosarcomas pulmonares primarios o metastásicos.

El sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA se describe como una posible causa de hemorragia alveolar.

Las leucemias.

Drogas: Los pacientes con esclerodermia tratados con penicilamina han desarrollado hemorragia

alveolar asociada con con complejos inmunes circulantes.

Los pacientes con consumo crónico de difenilhidantoína, se han descrito cuadros de HAD al parecer por reacción de hipersensibilidad (5).

Los anhídridos ácidos usados en la manufactura de plásticos y pinturas (7).

La cocaína(16) y la procainamida.

Idiopáticas: la hemosiderosis pulmonar idiopática, la cual es un desorden de origen desconocido caracterizado por hemorragia pulmonar difusa sin glomerulonefritis y sin anormalidades serológicas evidentes así como ningún otro compromiso sistémico. Es una enfermedad de niños menores de 10 años pero se puede ver en pacientes mayores. Se asocia con enfermedad celíaca o gammapatía por IgA.

El cuadro clínico de la hemosiderosis pulmonar idiopática se caracteriza por hemoptisis en la mayoría de los casos no másiva, tos, disnea, cianosis y anemia. El curso es usualmente crónico con recurrencias y remisiones espontáneas. La patología es muy similar a la que mencionamos en la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal, pero sin complejos inmunes y sin vasculitis. El pronóstico es pobre pues los pacientes desarrollan fibrosis pulmonar en los cinco años después de la presentación. La respuesta a la terapia con esteroides e inmunosupresores es difícil de evaluar pues existen remisiones espontáneas (7).

Misceláneos: la estenosis mitral.

DIAGNÓSTICO

En la aproximación diagnóstica del paciente con hemorragia alveolar difusa hay que seguir varios pasos, el primero por supuesto es tener una un alto grado de sospecha clínica (anemia, hemoptisis e infiltrados pulmonares de reciente aparición) el segundo es comprobar el diagnóstico clínico a través de un método como la broncoscopia, que como se menciona posteriormente no nos acerca al diagnóstico etiológico pero si sindromático.

Por último es importante determinar la etiología específica en lo cual es clave establecer si se trata de una enfermedad pulmonar primaria (hemosiderosis

pulmonar) o de una enfermedad sistémica (lupus eritematoso sistémico) que comprometa otros órganos de la economía siendo más frecuente el compromiso renal.

Estos datos nos permiten no solo priorizar el manejo, ya que como se ha dicho anteriormente generalmente se trata de una urgencia médica, sino también evaluar procedimientos que puedan ayudar en el diagnóstico etiológico como es el caso de la biopsia renal en el LES o la biopsia pulmonar en la GW.

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome caracterizado por hemoptisis, anemia ferropénica, hipoxemia, ocasionalmente insuficiencia renal e infiltrados de ocupación alveolar que aparecen rápidamente y que pueden resolverse en pocos días (9). El diagnóstico puede presentar dificultad, ya que los hallazgos clínicos suelen no ser constantes, en ocasiones faltando uno o varios de los componentes del síndrome previamente descritos confundiendo con otras patologías que potencialmente pueden ocupar el espacio aéreo.

La fase aguda de la hemorragia alveolar se caracteriza radiológicamente por la presencia de infiltrados alveolares confluentes, usualmente bilaterales, respetando los ápices y la periferia del pulmón. Estas anormalidades radiológicas son indistinguibles del edema pulmonar e infecciones difusas. Luego de dos o tres días después del episodio agudo, la sangre depositada en los alvéolos es absorbida por el intersticio dando lugar a un patrón reticular. Si el sangrado no recurre la placa de tórax se normaliza en una o dos semanas (6).

Las pruebas funcionales son de utilidad limitada en el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, durante la fase aguda se evidencia en los gases arteriales hipoxemia con aumento de la diferencia alvéolo arterial y alcalosis respiratoria. Tradicionalmente se ha considerado la difusión de monóxido de carbono como una prueba útil en el diagnóstico y en el seguimiento de la hemorragia alveolar, ya que esta es una de las pocas causas en que se ve un incremento marcado en la capacidad de difusión para el monóxido de carbono; sin embargo, en la práctica clínica su utilidad es limitada en la fase aguda porque es difícil de realizar en pacientes muy disneicos, generalmente en el ámbito de una unidad de cuidado intensivo y dentro del contexto de una falla respiratoria aguda (5).

Otros estudios de laboratorio de gran importancia que pueden permitir la realización de un diagnóstico

específico de la entidad incluyen el perfil inmunológico; sobre todo, ante la evidencia de capilaritis pulmonar. La determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS), ha revolucionado el diagnóstico en hemorragia alveolar. Se distinguen dos tipos de ANCAS (ya mencionados anteriormente): un patrón citoplasmático que representa anticuerpos contra la proteinasa 3 de los neutrófilos, los cuales son altamente sensibles y específicos para Granulomatosis de Wegener, hay un segundo patrón, el perinuclear que representa anticuerpos contra la mieloperoxidasa de los neutrófilos, se ha relacionado con poliangeítis microscópica y con síndrome pulmón riñón idiopático (21).

La utilidad diagnóstica de los P Ancas es mucho menor que la de los c-ANCAS, ya que se pueden observar en otras entidades como la poliarteritis nodosa, el síndrome de Churg-Strauss, en LES inducido por hidralazina y en otras enfermedades inflamatorias no relacionadas con síndromes vasculíticos, como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, HIV, cromomicosis, fibrosis quística, glomerulonefritis postestreptocócica, infecciones por *Mycobacterium avium*, neoplasias y sarcoidosis (21).

Dado que no se conoce con claridad si estos anticuerpos desempeñan algún papel patogénico y el amplio espectro de patologías en las que pueden hallarse, su interpretación debe realizarse en conjunto con el cuadro clínico del paciente. A pesar de las limitaciones del test, hay estudios que sugieren que en situaciones especiales, en las que el paciente tenga una alta probabilidad de tener una enfermedad asociada a ANCAS, estos pueden sustituir la confirmación histopatológica, esto es particularmente cierto en los casos de hemorragia alveolar secundaria a vasculitis, en los cuales la mortalidad es alta y los hallazgos de la biopsia son frecuentemente inespecíficos (12).

Otro papel importante de los cANCAS es en el seguimiento de la Granulomatosis de Wegener, ya que en los períodos de actividad se encuentra una positividad de los títulos hasta en un 95% de los casos, comparado con solo un 45% que permanecen positivos en los períodos de remisión (13).

La determinación serológica de marcadores para el diagnóstico de LES es muy importante. Los ANas están presentes en el 95% de los pacientes con enfermedad activa, usualmente en títulos altos. Los anticuerpos anti DNA de doble cadena están presentes en 50-75% de los pacientes y son más específicos para el diagnóstico de LES; la combinación de

estos y bajos niveles de complemento son diagnósticos en casi el 100% de los pacientes. Es llamativo el hecho de que los pacientes con LES y hemorragia alveolar tienen una mayor incidencia de síndrome antifosfolípido que el resto de pacientes con LES (14).

El diagnóstico de Síndrome de Goodpasture se facilita con los estudios de inmunofluorescencia en tejidos y determinación sérica para anticuerpos antimembrana basal glomerular. La demostración de depósitos lineares de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal alveolar o glomerular son el patrón de oro para el diagnóstico de síndromes pulmón riñón secundarios a S. de Good Pasture. La biopsia renal es el procedimiento de elección (6).

En resumen, en el enfoque diagnóstico en todo paciente con hemorragia alveolar se debe incluir, como primera medida una muy buena valoración clínica en la que se incluyan variables demográficas así como antecedentes de enfermedad sistémica o localizada y hallazgos al examen físico que permitan orientar hacia una etiología específica. Dentro de las mediciones serológicas valdría la pena tener en cuenta la determinación de ANCAS, anticuerpos antimembrana basal y ANAS. Los anteriores análisis combinados en algunas ocasiones con hallazgos histopatológicos pulmonares o de otros órganos (por ejemplo riñón), permiten en la mayoría de los casos acercarse a un diagnóstico.

En la evaluación del paciente con hemorragia alveolar suelen realizarse procedimientos invasivos, estos comprenden broncoscopia con lavado broncoalveolar, la biopsia pulmonar y la biopsia renal; la utilidad de cada uno de estos métodos la explicaremos a continuación.

La broncoscopia con Lavado Broncoalveolar (BAL) puede ser de utilidad en el diagnóstico de hemorragia pulmonar oculta, sobre todo cuando la presentación simula otras formas de enfermedad intersticial o infección. La apariencia macroscópica del BAL no es siempre diagnóstica, ya que podría ser secundaria a trauma inducido por la broncoscopia. La hemorragia alveolar puede diagnosticarse con seguridad al encontrar macrófagos alveolares cargados con hemosiderina (hemosiderófagos). Para que el BAL sea positivo para hemosiderófagos el episodio de sangrado debe haber ocurrido al menos 48 horas antes del procedimiento.

El BAL no determina la causa exacta de la hemorragia, además debe tenerse en cuenta que los

hemosiderófagos se encuentran en otras patologías pulmonares no relacionadas con hemorragia alveolar como en la enfermedad cardíaca, neoplasias y fibrosis pulmonar idiopática. La mayor importancia del BAL en el diagnóstico de hemorragia alveolar es en el paciente inmunocomprometido ya que permite descartar algunos diagnósticos diferenciales especialmente de tipo infeccioso en los cuales el manejo es diametralmente diferente (2).

El papel de la biopsia pulmonar es controvertido. Los procedimientos realizados por toracotomía limitada o por video toracoscopia tienen mayor rendimiento que la biopsia por vía endoscópica; sin embargo, dado que estos pacientes suelen recibir esteroides, las complicaciones postoperatorias relacionadas con éstos como la infección y las fugas de aire limitan su aplicabilidad. A pesar de lo expuesto consideramos que en el caso que el médico tratante considere la necesidad de practicar una biopsia pulmonar, el procedimiento de elección es quirúrgico.

Un hallazgo histopatológico frecuente es la capilaritis, la cual se caracteriza por los siguientes hallazgos al microscopio de luz: 1- eritrocitos en el intersticio y depósitos de hemosiderina. 2- necrosis fibrinoide de las paredes capilares. 3- oclusión de los capilares interalveolares por trombos de fibrina. 4- neutrófilos y detritos nucleares en el intersticio. 5- coágulos de fibrina en los septos interalveolares. Siempre se prefiere realizar estudios de inmunofluorescencia en el tejido obtenido. Si el paciente presenta glomerulonefritis la biopsia renal es el procedimiento de elección (22).

La biopsia renal percutánea debería ser realizada, no de manera aguda, en todo paciente con hemorragia alveolar que presente anomalías en el parcial de orina o en los test de función renal. Las tinciones convencionales con hematoxilina eosina son inespecíficas, pero la demostración de glomerulonefritis sugiere etiología autoinmune. La inmunofluorescencia podría establecer el diagnóstico: el patrón lineal es característico del Síndrome de Goodpasture, el depósito de complejos inmunes se encuentra en enfermedades colagenovasculares y la glomerulonefritis idiopática mediada por inmunocomplejos y las tinciones negativas se presentan en las glomerulonefritis pauci-inmune de las vasculitis necrotizantes; en este último caso la serología es de gran ayuda para aclarar el diagnóstico (7, 22).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento en la hemorragia alveolar son fundamentalmente de dos tipos en primer

lugar el rápido control del sangrado y en segundo lugar la prevención del daño renal irreversible así como de otros órganos extrapulmonares.

El síndrome de hemorragia alveolar difusa es una urgencia médica, cuyo tratamiento se debe iniciar antes de determinar el diagnóstico específico. Alrededor de un 40% de los pacientes con HAD requieren ventilación mecánica, muchos de estos pacientes han experimentado hemoptisis y disnea por varios días (20). El uso empírico de bolos de metilprednisolona se recomienda en pacientes en los que se sospeche autoinmunidad, ya que es un tratamiento fácil de administrar, relativamente seguro y usualmente controla los cuadros de HAD asociados a vasculitis sistémicas y anticuerpos antimembrana basal.

El uso de inmunosupresores adicionales como es el caso de la ciclofosfamida se recomienda en el caso que haya una evidencia inequívoca de glomerulonefritis, dado que este manejo será parte del tratamiento que se empleará posteriormente, en gran número de estos pacientes, tanto en las vasculitis, como en la enfermedad con anticuerpos antimembrana basal. Sin embargo, la ciclofosfamida no posee un beneficio inmediato, es decir su empleo temprano no disminuirá la mortalidad del episodio agudo en la literatura reciente se presenta alguna evidencia, aunque débil en relación con el uso de inmunoglobulinas (26).

En el Síndrome de Goodpasture hay tres principios en su tratamiento: el primero es remover agudamente los anticuerpos por plasmaféresis, el segundo es frenar la producción de anticuerpos con inmunosupresión y el tercero es retirar el agente que está iniciando la producción de anticuerpos. Cuando se han comparado esquemas de corticosteroides y ciclofosfamida versus corticosteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis; este último grupo aclara más rápido los anticuerpos antimembrana basal y tiene un pronóstico más favorable en términos de falla renal, sin embargo, ambos esquemas son igual de efectivos en el compromiso pulmonar.

En GW; dada la naturaleza fulminante cuando se presenta con capilaritis pulmonar y hemorragia alveolar difusa se debe considerar la asociación de pulsos de metilprednisolona con ciclofosfamida. Con esto se consigue mejoría en un 91% de los pacientes y una tasa de remisión del 75% (13). El cambio de azatioprina por ciclofosfamida no induce iguales índices de remisión; sin embargo, cuando el paciente ha alcanzado remisión con ciclofosfamida a largo plazo pero no la tolera se puede pensar en azatioprina. La plasmaféresis es útil de acuerdo con algunos reportes de casos (24).

En la poliangeitis microscópica la combinación de prednisolona, ciclofosfamida y ocasionalmente plasmaféresis alcanza tasas de remisión hasta del 79% (5).

En LES el tratamiento de elección es altas dosis de corticosteroides, desafortunadamente la mortalidad es alta, aun si se combinan éstos con ciclofosfamida o azatioprina e incluso plasmaféresis.

Los otros pocos casos reportados en la literatura como el Síndrome pulmón riñón pulmón idiopático, púrpura de Henoch-Schoenlein y el Síndrome antifosfolípido hacen difícil evaluar las diferentes alternativas terapéuticas. Hay evidencias anecdóticas de que los corticosteroides solos son útiles en hemorragia alveolar difusa por Síndrome de Behcet y Síndrome antifosfolípido.

En resumen, la aproximación terapéutica recomendada en el manejo la HAD activa de etiología autoinmune en la que se ve comprometida la vida del paciente se inicia con pulsos de metilprednisolona (1 gramo día por 3 días) y continuar con 1-2mg/kg/día, ocasionalmente de acuerdo al criterio clínico se adiciona ciclofosfamida, especialmente cuando se sospecha LES, GW así como polangitis microscópica, con el objetivo de prevenir el daño renal y evaluar la adición de plasmaféresis especialmente en el caso de enfermedad con anticuerpos antimembrana basal glomerular (20).

Acto seguido se debe tratar de obtener una biopsia renal tan pronto como las condiciones del paciente lo permitan y nunca olvidar solicitar inmunofluorescencia en la muestra. Desde el punto de vista serológico la determinación de anticuerpos antimembrana basal, ANAS y ANCAS se recomienda.

Un aspecto que vale la pena tener en cuenta es eliminar aquellos factores que puedan exacerbar el sangrado capilar como es el caso de la presión venosa alta para lo cual el control del volumen intravascular es indispensable, así como las infecciones que deben ser tratadas prontamente, incluso las extrapulmonares ya que éstas pueden ser causa de la exacerbación de las hemorragias alveolares autoinmune por mecanismos que no son claramente entendidos. Los desordenes de la coagulación, en los cuales se debe incluir la disfunción plaquetaria por uremia también deben ser corregidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colby TV, Carrington CB: Interstitial Lung Disease. In Thurlbeck WM and Churg AM: Pathology of the Lung, ed.2 1995, pp. 589-737.
2. Capron F: Pulmonary Hemorrhage Syndromes. In Hasleton SPencer's Pathology of the Lung, ed. 5 New York, me Graw Hill, 1996, pp. 865-874.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-92.
4. Travis WD, Colby TV, et al: A clinic-pathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. Am J Surg Pathol.
5. Valente RM, Hall S, et al: Vasculitis y related disorders. In Kelly WN, Ruddy S. Textbook of Rheumatology. London, Saunders, 1997, p 1099.
6. Leatherman JW, Immune alveolar hemorrhage. Chest 1987; 91: 891-897.
7. Leatherman JW, Davies SF: Alveolar hemorrhage syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. Medicine 1984; 63: 343-61.
8. Ball J, Randall K. Pulmonary Manifestations of Goodpasture Syndrome. Clin in Chest Med. 19: 777-91.
9. Wiedeman HP, Matthay RA: Pulmonary Manifestations of collagen vascular disease. Clin in Chest Med. 1989; 10: 677-721.
10. Desderian SS, Tellis CJ, et al: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. Chest 1989; 88: 45-48. X
11. Erkan F, Caudar T: Pulmonary Vasculitis in Behcet's disease. Chest 1992; 146: 232-39.
12. Jennette JC, Falk RJ, et al: Small vessel Vasculitis N Engl. J Med. 1997; 337: 1512.
13. Nolle B, Speck's V, Ludemann, et al: ANCAS autoanticuerpos: their immunodiagnostic value in WG. Ann Intern med. 1989; 111: 28-40.
14. Marino CT, Pertschuck LP. Pulmonary hemorrhage in LES Arch Intern Med. 1981; 141: 201.
15. Hoffman GS, Kerr GS: Recognition of systemic Vasculitis in the acutely ill patient. In Mandell BK: Acute Rheumatic and Immunologic Disease. 1994, pp. 279-307.

16. Cocaína y Hemorragia Alveolar. Revista Col. Neumología.
17. Stokes TC, Mc Cann BG, et al: Acute fulminating intra-pulmonary hemorrhage in Wegener's Granulomatosis. Thorax 1982; 37: 315-317.
18. The Epidemiology of WG: Estimates of the five year prevalence, annual mortality and geographic disease. Arthritis Rheum 1982; 39: 87-92. x
19. Hoffman GS, Kerr GS: WG an analysis of 158 patients Ann Intern Med. 1992; 116: 488-98.
20. Kallenberg CGM, Mulder AHL. ANCAS: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. Am J Med. 1992; 93 675-82.
21. Bosch X, Lopez-Soto: ANCAS: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. Am J Med. 1992; 93 675-82.
22. Murin S, Mathay R: Pulmonary Manifestations of LES Clin in Chest Medicine 1998; 19: 641-65.
23. Hudson B, Tryggvason K. et al :Alport's Syndrome, Goodpasture's Syndrome and Tipe collagen. NEJM. 2003, 348:2543-2556.
24. Braun-Moscovici Y, Furst D: plasmaferesis for rheumatic disease in the twenty-first century: take or leave it? .Current Opinion in Rheumatology 2003;15:197-204.
25. Exley A.R, Carruthers D.M, Luqmani R.A: Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. Q J Med 1997; 90:391-399.
26. Jayne D.R.W, Chapel H, Adu D et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. Q J Med ;93:433-439.