

Evolución satisfactoria de hemorragia alveolar en paciente con lupus eritematoso sistémico

Ricardo Pineda¹, Juan Luis Echeverri¹, José Cadena¹, Francisco Molina¹,
Carlos A. Vélez¹, Juan Manuel Anaya²

Resumen

La hemorragia alveolar es rara y casi siempre fatal en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Reportamos un caso de hemorragia alveolar en una paciente con nefritis lúpica, que presentó recuperación completa luego de inmunosupresión con altas dosis de esteroides y ciclofosfamida.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, hemorragia alveolar, nefritis lúpica.

Summary

Although diffuse alveolar hemorrhage is rare in patients with systemic lupus erythematosus it is always a fatal complication. Herein, we report such a case in a patient with lupus nephritis, who had a complete recover after immunosuppression with high doses steroids and cyclophosphamide.

Key words: Systemic lupus erythematosus, diffuse alveolar hemorrhage, lupus nephritis.

El compromiso pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ha sido considerado raro y se sugiere considerar un proceso infeccioso cuando un paciente con LES tiene compromiso pulmonar. No obstante, es evidente que el pulmón puede ser blanco de la respuesta autoinmune inflamatoria del LES¹. Aun-

que la mayoría de las veces está dado por la presencia de pleuritis, con o sin efusión evidente a los rayos X, puede existir también compromiso vascular y parenquimatoso que incluye la neumonitis lúpica aguda, neumonitis crónica intersticial con desarrollo de fibrosis y broquiolitis obliterante, y la alveolitis con hemorragia pulmonar, la más grave de las complicaciones del parénquima pulmonar en estos pacientes^{2,3}. A pesar de que la hemorragia alveolar en LES sea rara, la mortalidad que acarrea es muy alta^{4,5}. Sólo el estudio de Santos-Ocampo y cols⁴ ha mostrado una tasa de supervivencia buena.

En el presente informe se describe el caso de una mujer joven con nefropatía lúpica, quien en una fase temprana de la evolución de su enfermedad desarrolló hemorragia alveolar y quien, luego de un tratamiento inmunosupresor, presentó completa mejoría.

Descripción del caso

Un paciente de 16 años, de sexo femenino, consultó a un hospital de la ciudad por presentar edema de miembros inferiores que progresó hasta la anasarca, acompañado de oliguria, fiebre y cefalea global durante las 24 horas previas a la consulta. La sintomatología fue precedida, siete días antes, de una amigdalitis. Al examen físico se encontraron adenopatías cervicales bilaterales, edema palpebral y de miembros inferiores y una

1. Clínica Universitaria Bolivariana, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

2. Profesor Titular, Unidad de Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana, UPB, y CIB, Medellín.

Enviado para publicación: Enero 15/2003;
Aceptado en forma revisada: Febrero 26/2003

presión arterial de 130/80. Fue ingresada con el diagnóstico de glomerulonefritis. Permaneció hospitalizada durante 5 días, durante los cuales se le realizaron pruebas serológicas para VIH, hepatitis B y hepatitis C, que fueron negativas. Se encontró una proteinuria de 1,8 gr/24 horas, una proteína C reactiva de 40,7 mg/dl (N: 0-1 mg/dl) y anti-estreptolisinas de 98,6 UI (N: <200 UI). La paciente permaneció normotensa, con creatininas que fluctuaron entre 1,27 mg/dl y 2,06 mg/dl (N: 0,8-1,2 mg/dl), una hemoglobina de 9 mg/dl, y una diuresis que varió entre 350 cc y 1050 cc/24 horas. Con el diagnóstico presuntivo de glomerulonefritis posinfecciosa, síndrome nefrítico secundario a glomerulonefritis y compromiso de la función renal, la paciente fue dada de alta y remitida a nuestra institución para evaluación y manejo.

Una semana después fue recibida en la Clínica Universitaria Bolivariana, en donde la paciente relató la aparición de disnea de grandes esfuerzos y empeoramiento del edema facial. Al examen físico se encontró una presión arterial de 150/80, afebril y sin disnea ni taquicardia, con un eritema malar, un soplo mitral sistólico grado II/VI, con presencia de S4 y una auscultación pulmonar normal. Presentaba edema facial pero el edema de miembros inferiores había desaparecido. Se indicó la necesidad de practicar una biopsia renal, la cual se llevó a cabo una semana después, debido al trámite con la empresa prestadora de servicios médicos. Fue ingresada al centro de terapia renal con un diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Se encontró una creatinina 1,79 mg/dl, BUN 37 mg/dl (N: 7-17), C3: 25,7 mg/dl (N: 88-201 mg/dl), C4: 10 mg/dl (N: 16-47 mg/dl). Al momento de la biopsia, en la ecografía no se observaron hallazgos patológicos, aunque la paciente estaba en anasarca. Después del procedimiento presentó disnea progresiva con tos incoercible e hipoxemia. Al examen físico se encontró taquipneica (36 por minuto), con disminución del murmullo vesicular y roncus difusos en ambos campos pulmonares. Se le realizaron gases arteriales que mostraron una pO_2 de 40 mmHg (N: 83-108 mmHg), pCO_2 23 (N: 32-45 mmHg), bicarbonato de 22 y saturación de 80,4% (N: 95-99%). Por el riesgo de falla respiratoria fue llevada a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), donde se encontró un puntaje APACHE II de 13. Se realizaron rayos X de tórax que mostraron infiltrados mixtos en ambos campos pulmonares, cardiomegalia y signos de derrame

pericárdico. Se encontró una hemoglobina de 6,4 mg/dl, leucocitos de 12.900/cc, creatinina de 1,8 mg/dl, proteína C reactiva de 3,4 mg/dl y BUN de 62 mg/dl. Se inició manejo para una posible neumonía adquirida en la comunidad con ampicilina-sulbactam 1,5 gr IV qid y doxiciclina 100 mg PO bid. Se transfundieron 2 unidades de glóbulos rojos, llevando la hemoglobina hasta 8,5 mg/dl. Se iniciaron bolos de metilprednisolona (10 mg/kg/día, durante tres días, para continuar con 40 mg/d) y ciclofosfamida (0,75 mg/m², dosis única que luego se repitió mensualmente), cloroquina 250 mg/d, suplementación diaria con calcio-vitamina-D y risedronato 35 mg semanal. Debido al descenso de 2 mg/dl en la hemoglobina y una caída en la Pa O₂ y en la saturación hasta 61%, se sospechó una hemorragia alveolar. Se realizó una fibrobroncoscopia con lavado bronco-alveolar, cuyo análisis demostró infiltración por neutrófilos, eosinófilos y macrófagos con hemosiderina en el espacio alveolar, compatibles con el diagnóstico antes mencionado. Al cuarto día de hospitalización se aislaron bacilos gram negativos de los hemocultivos, cuya tipificación mostró *Salmonella sp* sensible a ampicilina-sulbactam. Se realizó una TAC de tórax en la cual se observó cardiomegalia con predominio de cavidades izquierdas, con compromiso mixto del espacio aéreo y consolidación apical y basal derechas con broncograma aéreo. Una ecocardiografía mostró buena función sistólica con una fracción de eyección del 60%, insuficiencia mitral y tricuspídea grado II/IV y una presión de la arteria pulmonar de 43 mm Hg. El resultado de la biopsia renal mostró una glomerulonefritis proliferativa difusa lúpica, clase IV. Al octavo día de hospitalización en UTI fue trasladada al piso de medicina interna. Al día siguiente presentó un episodio de hematemesis el cual, luego de estudio, correspondió a una gastritis erosiva fundocorporal, por la cual recibió tratamiento. Los niveles de creatinina se conservaron entre 1,2 y 2,1 mg/dl durante la hospitalización. Se encontraron anticuerpos antinucleares positivos con títulos de 1:2560, anti-DNA positivos con títulos de 1:80, anticuerpos anti-citoplasma de polimorfonucleares (ANCA) positivos con títulos de 1:640 y factor reumatoide negativo. Tres días después fue dada de alta en buenas condiciones generales y con un tratamiento asociando captopril 25 mg bid, furosemida 40 mg/día, omeprazol 20 mg/día, prednisolona 40 mg/día, cloroquina 250 mg/día, ampicilina sulbactam 3g tid PO hasta completar 21 días, suplementación vitamina-D-

calcio y bifosfonato, y orden de nuevo bolo de ciclofosfamida 3 semanas más tarde, y posteriormente cada mes. La paciente fue vista en consulta externa cuatro meses después en buenas condiciones generales y asintomática.

Discusión

Hemos descrito un caso de hemorragia alveolar en una paciente con LES, cuyo diagnóstico temprano y tratamiento instaurado permitieron una evolución satisfactoria. El caso presentado coincide con la mayoría de los reportes, en donde la hemorragia alveolar se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y en fases tempranas de la evolución de la enfermedad. En algunos reportes la hemorragia alveolar fue la primera manifestación de la enfermedad. En la serie de Zamora et al la hemorragia se presentó en 3 de los 15 pacientes (20%) al inicio de la enfermedad⁶. Existen también reportes de pacientes en donde la hemorragia ha sido la única manifestación de LES y sólo la demostración histológica de depósito de complejos inmunes en el pulmón, con un perfil de autoanticuerpos compatibles con LES ha permitido hacer el diagnóstico⁶⁻⁷. Otras causas de hemorragia alveolar están señaladas en la Tabla 1.

Tabla 1. Causas específicas de hemorragia alveolar

- **Vasculitis sistémicas**
 - Granulomatosis de Wegener
 - Poliangiitis microscópica
 - Síndrome de Churg-Strauss
 - Enfermedad de Behcet
- **Hemorragias blandas**
 - Coagulopatías severas
 - Estenosis mitral
 - Hemosiderosis idiopática
 - Causas medicamentosas
- **Hemorragia mediada por complejos inmunes**
 - Síndrome de Goodpasture
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Crioglobulinemia mixta
 - Púrpura de Henoch-Schonlein
 - Rechazo de trasplante

La hemorragia alveolar coexiste, en la mayoría de los casos, con otras manifestaciones clínicas de LES. La glomerulonefritis es la más importante de ellas, puede estar presente entre el 60 al 93% de los casos, al punto que se considera que puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de hemorragia alveolar. Otras manifestaciones clínicas como alopecia, artritis o úlceras orales, aunque son frecuentes pueden ser enmascaradas por la terapia inmunosupresora^{6, 8}.

La infección puede ser un hallazgo concomitante con la hemorragia o puede estar contribuyendo en su patogénesis. Existen descripciones de infecciones vasculares por hongos con el desarrollo de infartos pulmonares y hemorragia. Algunos reportes han atribuido a la neumonitis viral el desarrollo posterior de la hemorragia alveolar. El citomegalovirus, el virus de la hepatitis B y el virus herpes simplex tipos 1 y 2 han sido reportados. También existen reportes de infecciones concomitantes con *Legionella* y *Estafilococo aureus*^{6, 9-10}. En nuestra paciente fue observada una neumonía por *Salmonella sp.*

La tríada clásica de hemoptisis, rápido descenso de la hemoglobina e infiltrados de tipo alveolar a los rayos X, es característica de hemorragia alveolar. Sin embargo, tales signos no están siempre presentes. La presencia de hemoptisis es un hallazgo que oscila entre el 25 al 100% en las diversas series. Tal condición obliga, mediante otras técnicas, a la confirmación diagnóstica de ocupación por sangre del espacio alveolar (Figura 1). El lavado broncoalveolar es una herramienta útil que permite la identificación de hemofagocitos y eritrocitos. Estos hallazgos deben estar en ausencia de esputo purulento y de la demostración de algún microorganismo causante. El aumento en la capacidad de difusión de CO revela la disponibilidad de hemoglobina en el espacio alveolar y, por lo tanto, representa un indicador indirecto de sangrado alveolar. Un incremento en el 30%, es decir, superior al 130% es sugestivo de hemorragia alveolar¹¹⁻¹².

El descenso brusco de la hemoglobina es otro hallazgo frecuente. Para algunos investigadores este descenso ha sido el indicador más sensible en la demostración de hemorragia alveolar, presentándose hasta en el 100% de los pacientes^{4,13}.

Entre un 83 y un 100% de los pacientes desarrollan infiltrados pulmonares, la inmensa mayoría de las ve-

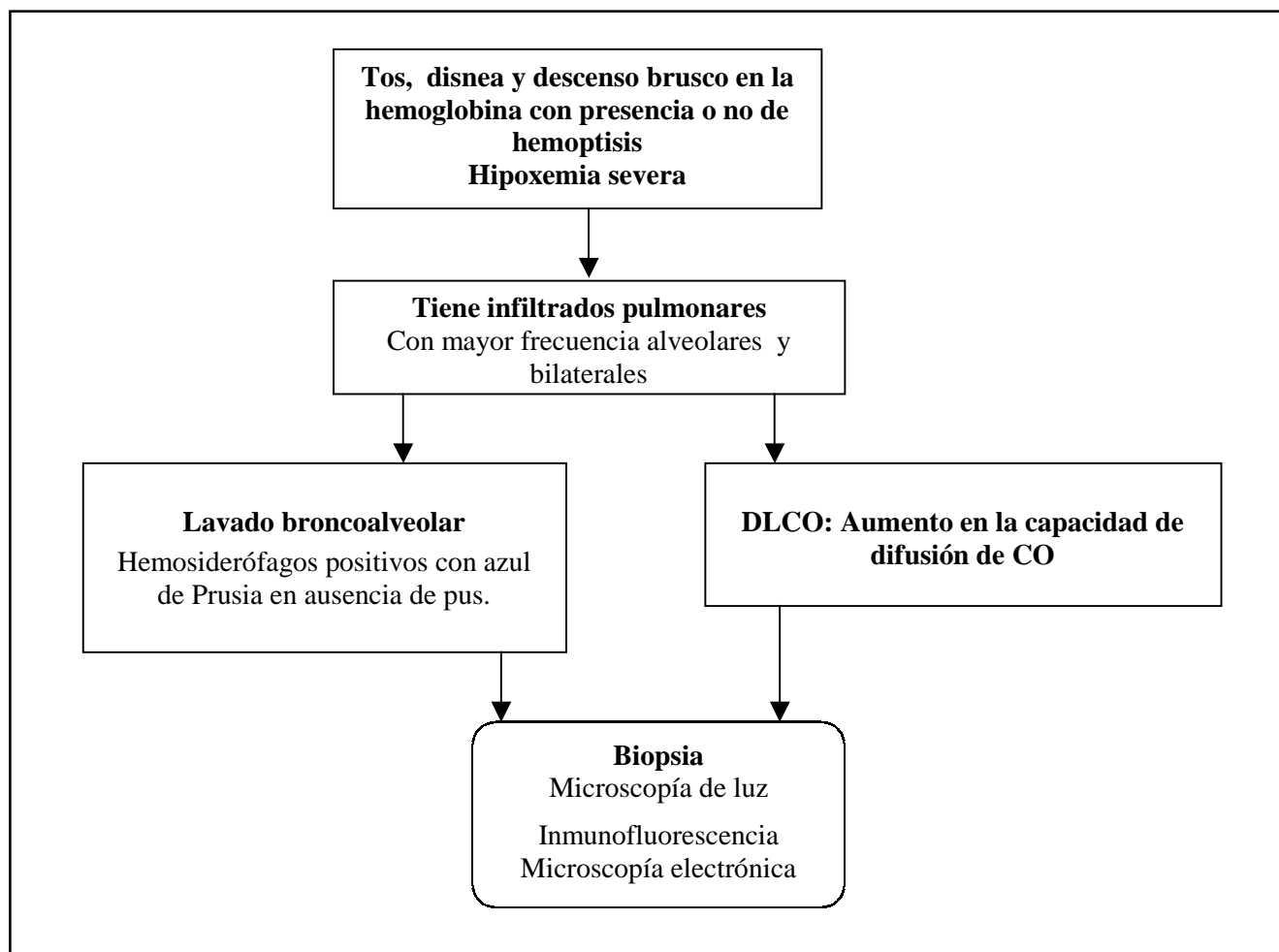


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en hemorragia alveolar

ces suelen ser bilaterales y de predominio alveolar, pero pueden tener un compromiso mixto (alveolo intersticial) en alrededor del 80%; pueden ser también lobares y unilaterales^{4,14}.

El desarrollo de falla respiratoria con hipoxemia severa es un hallazgo que con mucha frecuencia hacen que los pacientes requieran ventilación mecánica. La gasimetría periódica es mandatoria. Entre el 30 y el 80% de los pacientes requieren ventilación asistida, la cual puede representar un factor asociado con un incremento en la mortalidad^{2, 6, 8}.

La presencia de los signos clínicos de hemorragia alveolar debe alentar a la confirmación histológica. Una biopsia pulmonar debe realizarse sólo si hay una altísima sospecha clínica. Este no es un procedimiento ino-

cuo y conlleva en sí mismo un incremento en la morbimortalidad. En algunos reportes se ha observado un incremento en la mortalidad en los días posteriores a la toma de la biopsia¹⁵. En términos generales, no hay indicación para biopsia transbronquial y debe intentarse una técnica de videotoracoscopia o biopsia a cielo abierto¹⁵⁻¹⁶. Los hallazgos histopatológicos suelen ser inespecíficos. Algunos estudios han revelado la presencia de capilaritis similar a lo que ocurre en las vasculitis pauci-inmunitarias con infiltración neutrofílica de los septos, extravasación de glóbulos rojos y necrosis con reparación fibrinoide. En algunos estudios la presencia de hemorragias blandas, con respeto de las estructuras vasculares, ha dominado el cuadro histológico. Otro patrón descrito es la hemorragia alveolar difusa en donde se encuentra edema de los septos alveolares acompa-

ñado, en ocasiones, por membranas hialinas^{5,13}. Es interesante resaltar que la paciente descrita presentó títulos significativos de ANCA, sugiriendo un papel patogénico de éstos en la vasculitis pulmonar¹⁶.

No existe un acuerdo universal en cuanto al tratamiento de la hemorragia alveolar en pacientes con LES. Los pacientes deben recibir altas dosis de corticosteroides y, basados en recientes estudios, la adición de bolos IV de ciclofosfamida puede disminuir significativamente la mortalidad^{13,17}. Sin embargo, en la serie de Zamora et al⁶ el uso de ciclofosfamida se asoció con mayor mortalidad y todos los pacientes que la recibieron requirieron ventilación mecánica. Aunque la plasmaféresis no ha demostrado disminución de la mortalidad en hemorragia alveolar, su uso es extrapolado del que se da a los pacientes con síndrome de Goodpasture, en donde se ha sospechado un posible rol patogénico de los complejos inmunes. La plasmaféresis puede hacer una remoción de tales complejos^{6, 13, 17-18}. En nuestra paciente, que además presentaba nefritis tipo IV, escogimos el esquema de manejo con ciclofosfamida y esteroide indicado para este tipo de nefritis¹⁹, con buena respuesta clínica.

En conclusión, la aproximación diagnóstica a un paciente con LES y hemorragia alveolar requiere una alta sospecha clínica y un conocimiento adecuado de las herramientas diagnósticas disponibles, las cuales deben ser usadas a tiempo dada la extrema gravedad de esta condición. Cuando se requiere una confirmación histológica debe tenerse presente que el aprovechamiento de la pieza de tejido debe ser máxima y sólo debe realizarse si se dispone de todos los medios para una adecuada interpretación anatomopatológica. El uso temprano de corticosteroides y de agentes inmunosupresores puede disminuir la mortalidad.

Referencias

- Meyer O, Kahn MF. Lupus Érythémateux Systémique. In: Kahan MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris (France): Flammarion Médecine-Sciences 2000; 349-468.
- Murin S, Wiedemann H, Matthey R. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998; 19: 641-665.
- Primack SL, Müller NL. Radiologic manifestations of the systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998; 19: 573-586.
- Santos-Ocampo A, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000; 118: 1083-1090.
- Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1978; 57: 545-560.
- Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz M. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine* 1997; 76: 192-202.
- Byrd RB, Trunk G. Systemic lupus erythematosus presenting as pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1963; 64: 128-129.
- Wu CY, Chiou YH, Hsieh KS. Severe pulmonary hemorrhage as the initial manifestation in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Lupus* 2001; 10: 879-882.
- Agusti C, Ramírez J, Picado C, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation: a postmortem Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1006-1010.
- Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *New Engl J Med* 1977; 296: 1501-1504.
- Schwab EP, Schumacher HR, Freundlich B, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1993; 23: 8-15.
- Orens JB, Martínez FJ, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 159-192.
- Abud-Mendoza C, Díaz Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Fatal Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1985; 12: 558-561.
- Mayberry JP, Primack SL, Müller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: Radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 2000; 20: 1623-1635.
- Lauque D, Cadranet J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79: 222-233.
- Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Current Opin Rheumatol* 2001; 13: 12-17.
- Carette S, Macher AM, Nussbaum A, Plotz PH. Severe acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: Ten years experience at National Institutes Health. *Semin Arthritis Rheum*. 1984; 14: 52-59.
- Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture syndrome: Molecular and clinical advances. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 171-185.
- Anaya JM, Uribe M, Pinto LF, Matute G, Molina JF, Calle I. Nefritis lúpica. Definición clínica, patológica y terapéutica. *Rev Colomb Reumatol* 2001; 8: 61-74.