

PRESENTACIÓN DE CASOS Y REVISIÓN DE LITERATURA

# Hemorragia alveolar difusa

Franco Javier Vallejo<sup>1</sup>, Maximiliano Parra<sup>2</sup>, Luis Fernando Medina<sup>3</sup>,  
Jacqueline Estrada<sup>1</sup>

## Resumen

**Se presentan dos casos de pacientes que desarrollaron síndrome de hemorragia alveolar debido a procesos autoinmunes diferentes. Evolucionan hacia la mejoría luego del tratamiento instaurado.**

**Palabras clave: hemorragia alveolar, granulomatosis de Wegener, polyangiitis microscópica.**

## Summary

**Two patients with alveolar hemorrhage syndrome who improve by opportune treatment.**

**Key words: alveolar hemorrhage, Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis.**

## Introducción

La hemorragia alveolar pulmonar difusa (HAD) es una condición causada por un diverso grupo de desórdenes, caracterizada por hemorragia de la microvasculatura del pulmón dentro de los espacios alveolares. La HAD siempre es una emergencia médica que en la mayoría de los casos lleva a falla respiratoria aguda que requiere un pronto diagnóstico y un agresivo tratamiento.

Con esta revisión se pretende que el lector tenga un adecuado entendimiento sobre este fenómeno y sus probables patologías implicadas en la práctica clínica.

## Caso 1

Paciente de sexo femenino, veinte años de edad, con cuadro de cuatro días de evolución con aparición de absceso periamigdalino y vesículas perórales; 24 horas previas al ingreso aparece tos con expectoración hemoptoica y leve dificultad respiratoria por lo que consulta. Al ingreso TA: 100/60 mmHg, FC: 104, FR: 30, palidez mucocutánea, aleteo nasal, tirajes intercostales, estertores crepitantes en ambos campos pulmonares, lesiones purpúricas no palpables en pies.

Se toma Rx de tórax que evidencia opacidades de predominio alveolar difuso en ambos campos pulmonares, respetando ápices (figura 1).

Los exámenes de laboratorio (cuadro 1) evidenciaron anemia microcítica hipocrómica, VES 77mm/h, positividad para C-ANCA 1:320, P-ANCA negativo, ANAS negativo, C3 y C4 no consumidos.

Se realiza fibrobroncoscopia que evidencia sangrado de vía aérea inferior, con múltiples lesiones granulomatosas.

---

1 Médico Residente en Medicina Interna, Universidad del Valle.

2 Médico Internista Neumólogo, Jefe Departamento de Medicina Interna Universidad del Valle.

3 Médico Internista Reumatólogo, Docente Asistencial, Universidad del Valle.

---

Recibido para publicación: julio 15 de 2005.

Aceptado en forma revisada: agosto 30 de 2005.



**Figura 1.** Rx de tórax que muestra infiltrado de predominio alveolar difuso, que respeta ápices.

Se hace diagnóstico de vasculitis de pequeños vasos tipo granulomatosis de Wegener, iniciando inducción de remisión con esteroide IV + ciclofosfamida, con mejoría notable en la función pulmonar y en la imagen radiológica.

## Caso 2

Paciente de 35 años que consulta por dolor precordial típico, el electrocardiograma de ingreso evidencia supradesnivel del segmento ST en cara anterolateral, es llevado a cateterismo cardiaco encontrando un árbol coronario sano, ecocardiograma con Acinesia anteroseptal. El paciente refería antecedente de alopecia, osteomiasias, fotosensibilidad y síndrome de Raynaud. Durante su hospitalización el paciente presenta hemoptisis y dificultad respiratoria, se toma Rx de tórax (figura 2) que muestra opacidad alveolar paramediastinal bilateral.

Los exámenes solicitados (cuadro 1) dieron resultados positivos para ANAS: 1:2280 patrón moteado, P-ANCAS: 1:80, C-ANCAS negativo, consumo marcado del complemento, reactantes de fase aguda elevados. Se hace diagnóstico de hemorragia alveolar difusa por lupus eritematoso sistémico, iniciando tratamiento con esteroide más ciclofosfamida con mejoría notoria en sus parámetros respiratorios y radiológicos.



**Figura 2.** Opacidad alveolar paramediastinal bilateral y pleural bilateral.

## Definición

La HAD es una entidad poco común que es difícil de diferenciar radiográficamente de neumonía difusa o edema pulmonar, es definida como una forma de sangrado que se origina de la microcirculación pulmonar (capilares alveolares, arteriolas y vénulas).

La HAD debe ser distinguida de otras causas de hemorragia pulmonar que son causadas por anomalías del pulmón (bronquiectasias, malignidad).

## Etiología

La HAD puede ser causada por múltiples condiciones patológicas, llevando todas ellas a un mismo resultado fisiopatológico: daño de la microcirculación alveolar. La causa puede ser específica del pulmón por un proceso infeccioso o daño alveolar difuso o procesos más generalizados tipo vasculitis. Según Travis et al.<sup>1</sup>, la principal causa de HAD es la granulomatosis de Wegener (32%), seguida por el síndrome de Goodpasture (13%), hemosiderosis pulmonar idiopática (13%), enfermedades vasculares del colágeno (13%) y polyangiitis microscópica (9%).

El primer intento de descripción de la HAD es atribuido a Virchow, en el siglo XIX, quien reportó un caso de probable hemosiderosis pulmonar idiopática<sup>2</sup>. HAD asociada con enfermedad renal

**Cuadro 1.** Paraclínicos tomados durante la hospitalización de cada uno de los pacientes.

<b>CASO 1</b>			<b>CASO 2</b>		
	<b>Ingreso</b>	<b>7 días</b>		<b>Ingreso</b>	<b>7 días</b>
<i>HB</i>	5,7	8.0		11	11.3
<i>Leucocitos</i>	12700	10300		6470	5950
<i>Neutrofilos</i>	87%	80%		5360	4650
<i>Linfocitos</i>	6.8%	15%		654	852
<i>Plaquetas</i>	435000	356000		347000	320000
<i>VES</i>	77	-		58mm/h	-
<i>PCR</i>	15	-		60	-
<i>C3</i>	193	-		35	-
<i>C4</i>	23	-		10	-
<i>C-ANCA</i>	1/320	-		negativo	-
<i>P-ANCA</i>	Negativo	-		1:80	-
<i>ANAS</i>	Negativo	-		1:2280	-
<i>HIV</i>	Negativo	-		negativo	-
<i>VDRL</i>	No reactivo	-		No reactivo	-
<i>Creatinina</i>	0.7mg/dl	0.6mg/dl		2.7	2
<i>BUN</i>	10	-		43	30

fue primero descrita por Goodpature<sup>3</sup> en 1919, pero fue solo hasta 1958 que Stanton y Tange reintrodujeron esta asociación en la literatura.

Subsecuentemente, los desórdenes mediados por el sistema inmune, como las enfermedades del colágeno y granulomatosis de Wegener, fueron reconocidos como potenciales disparadores del proceso hemorrágico pulmonar.

En 1975, Thomas e Irwin<sup>4</sup>, dividieron la HAD en tres categorías: la primera involucrando la presencia del anticuerpo contra la membrana basal glomerular, un segundo grupo en el que se encontraron complejos inmunes y un tercero de causa desconocida. Hasta 1985 Albelda y col. presentaron una nueva clasificación basados en la asociación con enfermedad renal y dos mecanismos inmunológicos: anticuerpo contra la membrana basal glomerular o complejos inmunes.

## Presentación clínica

La tríada clásica de presentación de la HAD incluye hemoptisis, infiltrados alveolares sobre la radiografía de tórax y anemia, muchos casos no tienen todos los hallazgos presentes<sup>5</sup>.

## Síntomas

Los tres síntomas más frecuentes son tos, disnea y hemoptisis, generalmente de inicio agudo pero ocasionalmente es subagudo y recurrente. La hemoptisis no está presente en el 100% de casos en el momento de la evaluación. La disnea es generalmente el resultado del daño de la ventilación-perfusión secundario al llenado alveolar por sangre. Dependiendo de la causa de HAD, los síntomas de vasculitis sistémica o enfermedad del colágeno vascular pueden estar presentes.

## Radiología

Usualmente la Rx de tórax ayuda en el diagnóstico de HAP, pero no es específica. Generalmente muestra un patrón de opacidades alveolares difusas que puede ser parahiliar o basilar y es indistinguible del edema pulmonar o infección difusa como un virus o neumonía por pneumocistis. La resolución, generalmente mostrando un patrón reticular, es rápida y la radiografía puede tornarse normal en un lapso de dos semanas.

En aquellos procesos más crónicos, menos explosivos, se pueden ver cambios intersticiales primarios. Ocasionalmente la radiografía puede ser normal durante episodios activos de hemorragia pulmonar.

Desgraciadamente las anormalidades radiológicas no son específicas para HAP dado que el patrón difuso alveolar puede ser causado por cualquier sustancia que ocupe el espacio alveolar como son los fluidos (edema pulmonar) o exudado inflamatorio (neumonía).

## Laboratorio

La hemoglobina está disminuida en muchos casos y la leucocitosis puede ser vista.

La creatinina puede elevarse, disminuyendo la tasa de filtración glomerular, con un sedimento activo, que sugiere una glomerulonefritis concomitante.

A todo paciente que debuta con HAD se le deben practicar estudios serológicos para ANCAS, Anti-GMB, ANAS, C3, C4, y según sus resultados se extenderán los estudios paraclínicos.

## Diagnóstico

La HAD es una emergencia médica, por lo que un pronto diagnóstico y un manejo activo deben ser la base del pensamiento del clínico.

Existen dos metas importantes en la evaluación clínica:

1. Realizar el diagnóstico de HAD.
2. Identificar la causa de la HAD.

## Broncoscopio

Tiene dos propósitos: documentar la hemorragia alveolar y excluir infección. Si se toma en un momento agudo, un incremento en el conteo de eritrocitos es considerado diagnóstico; si se realiza en casos subagudos, la presencia de macrófagos alveolares conteniendo hemosiderina tiene adecuada sensibilidad para el diagnóstico.

La biopsia transbronquial es controversial, solo en casos en que se sospeche algún tipo de patología es recomendable.

## Histopatología

La HAD siempre demuestra fibrina intraalveolar, hemosiderina en las paredes alveolares y macrófagos alveolares conteniendo hemosiderina en su interior<sup>6</sup>.

La hemosiderina, un producto de la degradación de la hemoglobina, aparece 48 horas luego del episodio de sangrado.

## Causas específicas de la hemorragia alveolar difusa

El manejo de la HAD es dado en el contexto de la causa precipitante; se describirán en forma breve las patologías más predominantes.

## Granulomatosis de Wegener (GW)

Clásicamente, GW ha sido caracterizada como una vasculitis granulomatosa necrotizante de pequeños y medianos vasos, que compromete la vía aérea superior, inferior y el riñón. Sin embargo, como en todas las vasculitis, es raro que se presenten todos estos hallazgos en un mismo paciente.

El Instituto Nacional de Salud Americano tiene experiencia con 158 pacientes: seguidos por 24 años, demostraron que la manifestación inicial más común comprometió el tracto respiratorio superior e inferior<sup>7</sup>. Las manifestaciones renales fueron poco comunes como hallazgo inicial (<40%), pero en el curso de la enfermedad terminan por desarrollarse en el 85% de pacientes.

El hallazgo de laboratorio predominante es la positividad para c-ANCA, que en esta enfermedad

tiene una sensibilidad del 90-95% y especificidad del 95%<sup>8</sup>.

Un sedimento urinario activo con proteinuria, hematuria, cilindros eritrocitarios o leucocituria puede observarse. La imagen radiológica se puede presentar con una amplia variedad de hallazgos. En un estudio de 77 pacientes por Cordier y colaboradores, 69% tenían patrón nodular, 53% infiltrados difusos y 43% enfermedad cavitaria<sup>9</sup>.

Histopatológicamente, los tres hallazgos encontrados son: vasculitis de pequeños y medianos vasos, granulomas necrotizantes e infiltrados inflamatorios<sup>10</sup>.

La terapia de elección es la combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida.

### **Polyangiitis microscópica (PAM)**

Vasculitis sistémica necrotizante de pequeños vasos; presenta un inicio subagudo, una fase prodrómica insidiosa de pérdida de peso, fatiga, fiebre, artralgias, mialgias o hemoptisis que pueden durar semanas o meses antes de las características agudas de la enfermedad. Los pacientes universalmente desarrollan falla renal de tipo rápidamente progresivo. Las manifestaciones pulmonares son similares al resto de vasculitis de pequeños vasos y la hemorragia alveolar es el mayor determinante en morbilidad y mortalidad.

Los hallazgos de laboratorio encontrados son creatinina elevada, proteinuria y sedimento urinario activo. Aproximadamente un 75% de pacientes tiene p-ANCA positivo<sup>11</sup>.

En la ausencia de terapia, la PAM conlleva una alta tasa de mortalidad, especialmente asociada con falla renal; sin embargo el tratamiento con altas dosis de esteroides y ciclofosfamida ha mejorado notablemente el pronóstico.

### **Síndrome de Goodpasture**

La enfermedad antimembrana basal glomerular es también conocida como síndrome de goodpasture. Este término fue acuñado en 1950 por Stanton y Tange, quienes describieron una serie de pacientes con síndrome de pulmón-riñón, similares a un paciente que reportó en 1919 Goodpasture.

La presencia de anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Anti-MBG) fue detectada en 1960 con el descubrimiento de las técnicas de inmunofluorescencia usadas en biopsias renales.

Esta enfermedad tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia en la tercera y sexta década de vida; muchos pacientes se presentan con la combinación de glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar, aunque 30% debutan con solo compromiso renal. El compromiso renal puede presentarse con hematuria, acompañado de leve a moderada proteinuria o insuficiencia renal aguda.

La enfermedad Anti-MBG es un raro desorden con una incidencia estimada de 1/100 000; sin embargo, es responsable del 20% de las glomerulonefritis rápidamente progresivas. La asociación con vasculitis de pequeños vasos ANCA positivos es encontrada en 30% de pacientes con enfermedad Anti-MBG, y 5-10% de pacientes con vasculitis de pequeños vasos tienen anticuerpos Anti-MBG positivos<sup>12</sup>.

El diagnóstico es reservado para casos de HAD y glomerulonefritis en que el anticuerpo anti-MBG aparece en suero o en tejido.

El paciente típico es un hombre joven con antecedente de tabaquismo, aunque los ancianos, mujeres y no fumadores también la pueden presentar.

El tratamiento requiere la combinación de esteroides, ciclofosfamida o azatriopina y plasmáferesis con una tasa de mortalidad del 50% en los dos primeros años<sup>13</sup>.

### **Lupus eritematoso sistémico (LES)**

HAD es una complicación no común, catastrófica del LES, con una frecuencia estimada del 2 al 5.4%<sup>14</sup>; es fatal en la mayoría de los casos publicados, con una tasa reportada del 23 al 92%<sup>15</sup>; solo tres series de casos han descrito supervivencia de más del 50%<sup>16</sup>.

La mayoría de los casos reportados son mujeres con gran variabilidad en la duración y severidad del LES antes de la HAD. La presentación de la HAD es dada por la "tríada clásica" de hemoptisis, anemia y nuevos infiltrados pulmonares en la Rx de tórax; con un cuadro clínico de inicio abrupto de tos, disnea, algunas veces acompañado de fiebre.

La manifestación extrapulmonar más común, acompañando la HAD, es la nefritis.

El tratamiento incluye corticoesteroides y azatriopina o ciclofosfamida.

### Referencias

1. Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(12): 1112-1125.
2. Zashin S, Fattor R, Fortin D. Microscopic polyarteritis: a forgotten aetiology of haemoptysis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(1): 53-56.
3. Haworth SJ, Savage CO, Carr D, Hughes JM, Rees AJ. Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6484): 1775-1778.
4. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(6): 343-361.
5. Harold R, Collard MD, Marvin I, Schwarz MD. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25: 583-592.
6. Colby TV, Fukuoka J, Ewaskow SP, Helmers R, Leslie KO. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5(5): 309-319.
7. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, et al. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's granulomatosis criteria cohort. *Am J Med* 1996; 101: 129-134.
8. Noille B, Specks U, Ludemann J, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28-40.
9. Stephen K, Frankel MD. Vasculitis: Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis. *Crit Care Clin* 2002; 18: 855-879.
10. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitic syndromes. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1074-1087.
11. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-1032.
12. Van den Bogaerde J, Beynon HLC. Pulmonary vasculitis and rheumatic diseases. *Semin Respir Rit Care Med* 1998; 19: 57-67.
13. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group Trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 48-55.
14. Raj R, Murin S. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18: 781-803.
15. Philip S, Stone JH. The Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides. *Am J Med* 2004; 117: 39-50.
16. Schwarz M. The diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *UPTODATE* 12.3.