

Hemorragia pulmonar en enfermedades del tejido conectivo y comparación con lo descrito en la literatura

A. Ortiz, R. Gontero, S. Roverano, S. Paira

Sección Reumatología, Hospital J.M. Cullen, Santa Fe.

Resumen

Introducción: La hemorragia pulmonar difusa se caracteriza clínicamente por la presencia de disnea y hemoptisis, infiltrados alveolares bilaterales y difusos en la Rx de tórax y caída brusca de los valores de hemoglobina. Esta hemorragia puede ocurrir en el contexto de una enfermedad autoinmune (poliangiítis microscópica, enfermedad de Wegener, LES, síndrome de Goodpasture), síndrome antifosfolípidos, enfermedades infecciosas (leptospirosis y neumonía necrotizante), uremia, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto pulmonar, desórdenes de la coagulación y secundaria a drogas (penicilamina). Dada su alta mortalidad y la escasez de síntomas (mucho mayor en pacientes inmunocomprometidos) es necesario un alto índice de sospecha y un rápido tratamiento.

Objetivo: Comparar las manifestaciones clínicas, radiológicas y de laboratorio de los pacientes con hemorragia de pulmón con otras series publicadas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo, realizado revisando las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de hemorragia de pulmón secundaria a enfermedades autoinmunes. Criterios de inclusión (adaptados de Barile y cols.): caída en la hemoglobina de por lo menos 1,5 g/dl o anemia (Hb menor o igual a 11 g/dl), ambas relacionadas al evento; insuficiencia respiratoria de comienzo agudo; hemoptisis; infiltrados en $\frac{3}{4}$ de los campos pulmonares; hipoxemia y lavado bronquioloalveolar con al menos 20% de macrófagos con hemosiderina o sangre por tubo endotraqueal.

Criterios de exclusión: infecciones, tromboembolismo de pulmón, falta de confirmación por lavado bronquioloalveolar o tubo endotraqueal.

Resultados: 19 pacientes con hemorragia de pulmón. 5 de ellos excluidos por la presencia de tromboembolismo de pulmón en uno y ausencia de método confirmatorio de hemorragia de pulmón en 4. De los 14 restante, 9 fueron mujeres y 5 hombres, con una edad media de 34 años (rango: 15-62) en el momento del diagnóstico. 11 pacientes tuvieron LES (criterios ACR 1997), 2 granulomatosis de Wegener; y el último, sme antifosfolípidos primario. 8 pacientes tuvieron tos y disnea, 7 fiebre y 5 hemoptisis como manifestación inicial. Caída de la hemoglobina o anemia se observó en todos los pacientes. La radiografía de tórax al inicio reveló infiltrados alveola-

Summary

Introduction: Pulmonary or diffuse alveolar hemorrhage is clinically characterized by the presence of dyspnea and hemoptysis, bilateral and diffuse alveolar infiltrates on chest X-ray and sudden drop in blood hemoglobin. This hemorrhage may occur in the setting of autoimmune diseases (microscopic polyarteritis, Wegener's disease, systemic lupus erythematosus, Goodpasture syndrome), antiphospholipid syndrome, infectious diseases (such as leptospirosis and necrotizing pneumonia), uremia, congestive heart failure, pulmonary infarction, coagulation disorders and hemorrhages secondary to drugs (such as penicilamina). Due to its high mortality and the paucity of symptoms (mostly in the immunocompromise patients), it is necessary a high index of suspicious to promptly treat.

Objective: To compare the clinical, radiological and lab tests findings of the patients selected with the published series.

Material and Method: A retrospective and descriptive analysis was performed on the records of all patients with a diagnosis of pulmonary hemorrhage secondary to autoimmune diseases. Inclusion criteria (adapted of Barile et al): Fall in hemoglobin of at least 1.5 g/dl or anemia (hemoglobin 11 g/dl or less), both related to the event, respiratory failure of rapid onset, hemoptysis, dense infiltrates in $\frac{3}{4}$ or more of the lung fields, hypoxemia and bronchoalveolar lavage, with at least 20% of macrophages with hemosiderin inside or the presence of blood in endotracheal tube. Exclusion criteria: Pulmonary infections, thromboembolism disease, lack of confirmation by method of pulmonary haemorrhage.

Results: Nineteen patients with pulmonary hemorrhage were identified. Five of them were excluded due to the presence of pulmonary thromboembolism in one and absence of confirmatory method in 4 patients. Of the remaining 14 patients, 9 were women and 5 men, with a median age of 34 year-old (range: 15-62) at the time of the diagnosis. Eleven patients had systemic lupus erythematosus (SLE, criteria ACR 1997), two had Wegener granulomatosis (WG); and the last had a diagnosis of primary antiphospholipid syndrome. Eight patients had cough and dyspnea, 7 patients had fever and five of them also had hemoptysis as initial manifestations of the pulmonary hemorrhage. A fall in hemoglobin levels or anemia was observed in all patients. Chest X-ray at the beginning disclosed the presence of alveolar haemorrhage in 13 patients and

Correspondencia

E-mail: albertoortiz_4@hotmail.com

res en 13 pacientes y fue normal en uno. El diagnóstico de hemorragia pulmonar se confirmó en 12 pacientes por lavado bronquioloalveolar, mostrando macrófagos cargados con hemosiderina. En dos pacientes se observó sangre fresca por tubo endotraqueal (requirieron intubación por falla respiratoria). Un paciente desarrolló una hemorragia pulmonar subclínica (manifestada por disnea de minutos de evolución y caída de la hemoglobina). El diagnóstico se confirmó por BAL. El tiempo medio de diagnóstico de la hemorragia pulmonar fue de 9 días (rango: 1-20). Seis pacientes murieron.

Conclusión: La naturaleza fulminante y fatal de este desorden resalta la importancia de un pronto y definitivo diagnóstico y tratamiento. Se requiere un alto nivel de sospecha para no subestimar el diagnóstico de hemorragia pulmonar y permitirles a estos pacientes una mayor supervivencia.

Palabras clave: hemorragia pulmonar, vasculitis, lupus eritematoso sistémico.

it was normal only in one of them. The diagnosis of pulmonary hemorrhage was confirmed in 12 patients by bronchoalveolar lavage, showing hemosiderin within alveolar macrophages. Two patients showed fresh blood in the endotracheal tube (both patients required intubation due to respiratory failure). Only one patient developed a subclinical pulmonary hemorrhage (manifested by dyspnea of few minutes of evolution and fall in hemoglobin levels). The diagnosis was confirmed by bronchoalveolar lavage. Median time of diagnosis of pulmonary hemorrhage was 9 days (range: 1-20). Six patients died due to pulmonary hemorrhage.

Conclusion: The often fulminant and rapidly fatal nature of this disorder underscores the importance of prompt and definitive diagnosis and treatment. A high level of suspicion is needed to avoid underestimate the presence of pulmonary hemorrhage. This may lead to a better survival of this group of patients.

Key words: pulmonary haemorrhage, vasculitis, systemic lupus erythematosus.

Introducción

El síndrome de hemorragia pulmonar o alveolar difusa (HP) se caracteriza clínicamente por la presencia de disnea y hemoptisis, infiltrados alveolares difusos y bilaterales en la Rx de tórax y descenso de la hemoglobina¹⁻⁶.

El mismo ha sido descrito por primera vez por Osler en 1904; se asocia a una amplia variedad de patologías, abarcando desde las enfermedades autoinmunes (poliangéitisis microscópica, enfermedad de Wegener, Lupus Eritematoso Sistémico (LES), síndrome de Goodpasture), síndrome antifosfolípido, enfermedades infecciosas (como leptospirosis y neumonía necrotizante), uremia, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto pulmonar y desórdenes de la coagulación hasta las hemorragias pulmonares inducidas por drogas como la penicilamina^{1,2,6}.

Dada la alta mortalidad, además de la escasez de síntomas y signos que presenta el paciente (sobre todo al inicio del cuadro) es necesario un alto índice de sospecha para su diagnóstico, especialmente en aquellos pacientes en que la hemorragia pulmonar puede ser la forma de presentación.

El tratamiento incluye combinaciones de esteroides, citotóxicos y plasmaféresis, a pesar de lo cual la supervivencia parece ser extremadamente baja¹⁻⁷. La misma estaría en relación directa con el lapso transcurrido entre el inicio de los síntomas y la sospecha diagnóstica^{1,3,7,8}.

Objetivo

Realizar una revisión de las historias clínicas de pacientes con hemorragia pulmonar, comparando los hallazgos clínicos, radiológicos y analíticos de los pacientes con los datos presentados en otras series publicadas.

Material y métodos

Se realizó un análisis descriptivo y retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de hemorragia pulmonar causada por patologías autoinmunes, vistos por el Servicio de Reumatología del Hospital Cullen de la ciudad de Santa Fe entre junio de 1999 y noviembre de 2009. Los pacientes debían cumplir al menos 4 de los siguientes criterios de hemorragia pulmonar propuestos, adaptados por Barile y cols.¹:

- Caída de la hemoglobina de al menos 2 g/dl o presencia de anemia (Hb <12 g/dl) relacionada con el evento de HP
- Falla respiratoria de rápido inicio
- Hemoptisis
- Infiltrados densos en $\frac{3}{4}$ o más de los campos pulmonares
- Hipoxemia
- Y lavado broncoalveolar (BAL), con macrófagos cargados de hemosiderina (más del 20%) o presencia de sangre en tubo endotraqueal.

En cada paciente se analizaron datos demográficos; antecedentes patológicos y diagnóstico de base; signos y síntomas clínicos de inicio compatibles con HP (disnea, tos, hemoptisis, fiebre); presencia de anemia y/o descenso de la hemoglobina en el momento de la HP; radiografías de tórax; realización de lavado bronquioloalveolar y/o sangrado por tubo endotraqueal, como métodos diagnósticos confirmatorios; demora diagnóstica; cultivos, otros estudios complementarios; tratamiento; y sobrevida.

Fueron excluidos aquellos pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de edema pulmonar, tromboembo-

lismo, infección pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia no relacionada a insuficiencia renal secundaria a colagenopatías, coagulopatías distintas al síndrome antifosfolípidos o hemorragia pulmonar por drogas.

Se definieron los síntomas de inicio, como aquellos presentes en las primeras 48 horas, contadas desde el momento de la consulta; tiempo de demora diagnóstica, como el tiempo transcurrido, en días, desde el primer signo/síntoma de hemorragia pulmonar registrado en la historia clínica, hasta la confirmación diagnóstica por Lavado Broncoalveolar (BAL) o sangrado por tubo endotraqueal; Rx tórax, tomando en consideración la primera placa descrita en la historia clínica; ARM, es decir, requerimiento de asistencia respiratoria mecánica en relación a la hemorragia pulmonar; tratamiento de inducción (corticoides EV en pulsos, ciclofosfamida en dosis de 1g/mes por 6 meses, plasmaféresis); tratamiento de mantenimiento (ciclofosfamida en dosis de 1g cada 3 meses, azatioprina, metotrexate, hidroxiclороquina, corticoides vía oral).

Los datos obtenidos fueron comparados con series publicadas entre 1990 y 2007, seleccionándose aquellas que contenían 5 o más pacientes y características similares a nuestra serie en cuanto a criterios de inclusión y exclusión.

Método estadístico:

Los datos se analizaron con un nivel de significancia estadística del 5% ($\alpha = 0,05$). Se analizó la diferencia de frecuencias de presentación entre las series mediante el test exacto de Fisher ejecutándose con el software EPI-DAT 3.1.

Resultados

Se identificaron 19 pacientes con hemorragia pulmonar, de los cuales 5 fueron excluidos debido a diagnóstico de TEP, en un paciente, y a la falta de métodos diagnósticos confirmatorios, en 4 pacientes. La muestra final quedó constituida por 14 pacientes (9 mujeres y 5 varones) que cumplían los criterios antes mencionados, con una edad media de 34 años (rango: 15-62).

Los diagnósticos de base fueron LES en 11 pacientes, granulomatosis de Wegener en 2 y síndrome antifosfolípidos primario en 1. La hemorragia de pulmón fue la primera manifestación de la enfermedad en dos de los pacientes con LES y en uno de los pacientes con granulomatosis de Wegener.

En relación a los exámenes complementarios practicados, los 14 pacientes presentaron anemia o descenso de la

hemoglobina, hallándose una Rx de tórax compatible con HP en 13 de ellos.

El diagnóstico de hemorragia pulmonar fue confirmado en 12 pacientes mediante lavado bronquioloalveolar, y en 2 mediante sangrado por tubo endotraqueal, al requerir ambos intubación por falla respiratoria.

Uno de los pacientes presentó un cuadro compatible con hemorragia pulmonar subclínica, ya que tuvo disnea súbita de minutos de duración y descenso de la hemoglobina, sin otro síntoma respiratorio ni alteraciones radiológicas. Este cuadro fue confirmado mediante lavado bronquioloalveolar.

El tiempo de demora diagnóstica promedio fue de 9 días (rango: 1-20).

Como tratamiento de inducción, todos los pacientes recibieron glucocorticoides en pulsos. De ellos, 13 pacientes recibieron además pulsos de ciclofosfamida, y 5, plasmaféresis. Para el tratamiento de mantenimiento se administraron glucocorticoides vía oral a los 14 pacientes y ciclofosfamida 1 g c/3 meses según esquema del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) a 4 pacientes.

Seis pacientes murieron a causa de la hemorragia pulmonar, de los cuales 4 requirieron ARM, 5 inducción con ciclofosfamida, 1 llegó a hacer mantenimiento con ciclofosfamida, todos recibieron pulsos de glucocorticoides y 5 plasmaféresis.

Discusión

La hemorragia pulmonar afecta predominantemente mujeres jóvenes (edad media: 34 años), pudiendo constituir la manifestación inicial del lupus eritematoso sistémico en

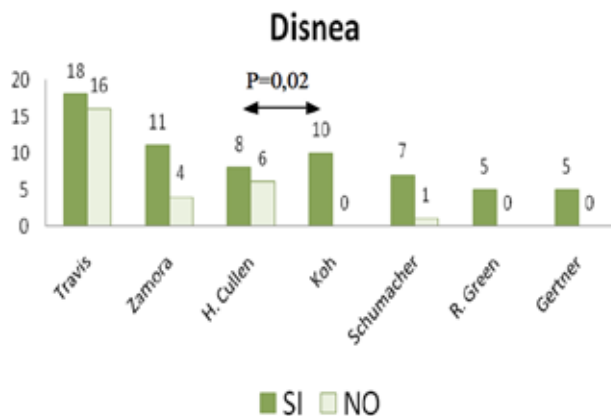


Figura 1. Frecuencia de presentación de disnea y comparación con otras series.

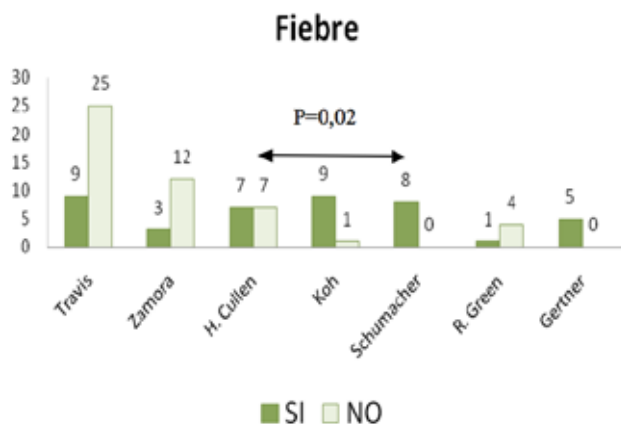


Figura 2. Frecuencia de presentación de fiebre y comparación con otras series.

11-20% de las pacientes. Es una complicación catastrófica y frecuentemente letal, habiéndose informado un 80-90% de mortalidad^{1-5,7,9-11}. Afortunadamente su presentación es infrecuente, habiendo sido informada en menos del 2% de los pacientes².

Los síntomas más frecuentes de presentación en este grupo de pacientes fueron tos, disnea y fiebre seguido por la presencia de hemoptisis. La disnea fue también el síntoma de inicio más frecuente en todas las series comparadas^{1,2,5,7,10,12,13}, no hallando diferencias estadísticamente significativas con respecto a nuestra serie (Figura 1). Al comparar el dato fiebre, nuestra serie mostró mayor frecuencia de presentación que la serie de Schumacher, no diferenciándose de las restantes (Figura 2).

La tos se presentó en 8 pacientes, siendo la frecuencia menor al resto de las series excepto Zamora y Travis que fueron similares (Figura 3).

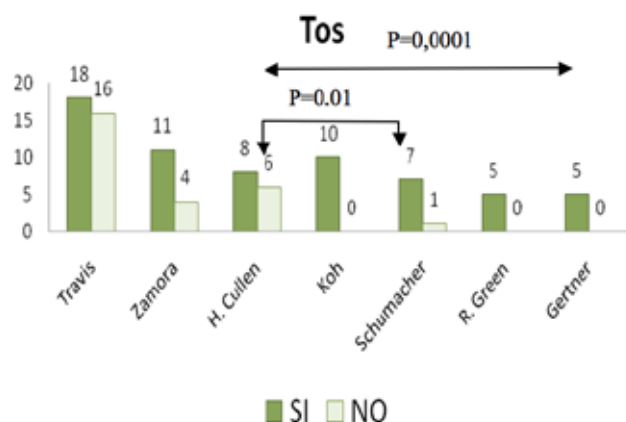


Figura 3. Frecuencia de presentación de tos y comparación con otras series.

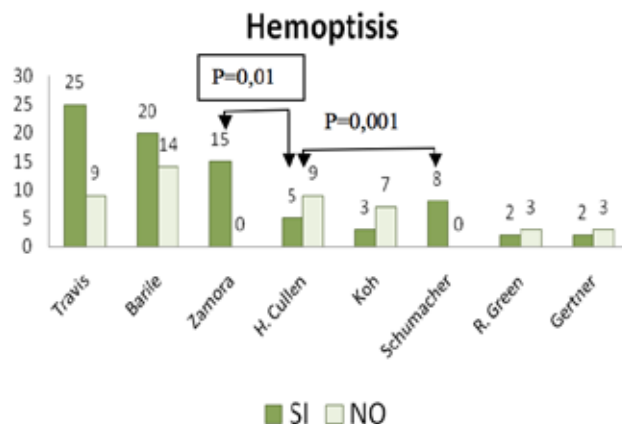


Figura 4. Frecuencia de presentación de hemoptisis y comparación con otras series.

La hemoptisis ha sido comunicada con una frecuencia del 66%, pero sólo en 42% se halla como signo de presentación^{2,3}. Dado que la hemorragia dentro del acino pulmonar no comunica libremente con la vía aérea proximal, la misma no es un hallazgo de confianza aún en presencia de hemorragia pulmonar masiva⁵. Al comparar la frecuencia de presentación de este síntoma (36%) con las series de Zamora y de Schumacher, observamos que es menor en nuestra serie (Figura 4).

Como es usualmente observado, todos nuestros pacientes presentaron anemia y/o descenso de la hemoglobina al momento del tiempo de sospecha.

La radiología no es absolutamente sensible para detectar los cambios alveolares (92-100%) (Tabla 1), habiéndose descrito la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales (a veces unilaterales), alveolares y basales, los cuales son indistinguibles del edema pulmonar o de la infección pulmonar difusa. Habitualmente, la sangre almacenada en los alvéolos se reabsorbe en 2-3 días luego de ocurrida la hemorragia y las imágenes observadas en las radiografías

Serie	Porcentaje
Zamora	100%
Gertner	100%
Barile	100%
Koh	100%
R. Green	100%
Hospital Cullen	92%
Schumacher	87,5%
Travis	N / D

Tabla 1. Porcentaje de hallazgos radiológicos compatibles con hemorragia pulmonar al inicio en las diferentes series.

Series	Nº de pacientes	Nº de ptes. con BAL realizado	Nº de ptes. con BAL (+)
Hospital Cullen	14	12	12
Zamora y cols.	15	14	14
Schumacher y cols.	8	5	3
Green y cols.	5	0	0
Gertner y cols.	5	N/D	N/D
Barile y cols.	34	N/D	N/D
Koh y cols.	10	N/D	N/D
Travis y cols.	34	N/D	N/D

Tabla 2. Confirmación de hemorragia pulmonar por lavado bronquioloalveolar o sangre en tubo endotraqueal.

desaparecen a la una o dos semanas de ocurrido el evento⁵. Se ha descrito la presencia de hemorragia pulmonar (aún de hemorragia pulmonar masiva) con Rx absolutamente normales, lo cual demora aún más el diagnóstico^{4,8}. De todas maneras, el desarrollo de disnea y anemia en un paciente con LES conocido, en quien aparece un proceso alveolar difuso en la Rx de tórax, es mandatorio jerarquizar este dato radiológico.

El lavado broncoalveolar es el método de elección para diagnosticar este cuadro. El hallazgo de eritrocitos habla de una hemorragia aguda, mientras que la presencia de macrófagos cargados de hemosiderina indicarían que el cuadro ya lleva cierto tiempo. En la mayoría de los pacientes que fue realizado, fue positivo (Tabla 2). Sin embargo estos hallazgos no son patognomónicos de una hemorragia pulmonar, ya que también puede observarse en cuadros de TEP e infarto pulmonar^{14,15}.

Histológicamente se observa una capilaritis pulmonar en el LES. Si este hallazgo se combina con la observación de una vasculitis, es aún más sugestivo de LES². Pero en el síndrome antifosfolípido también puede hallarse capilaritis pulmonar y hemorragia alveolar, tanto como la trombosis microvascular. Su etiología no es clara, observándose que la vasculopatía es no inflamatoria^{4,9}. Aunque

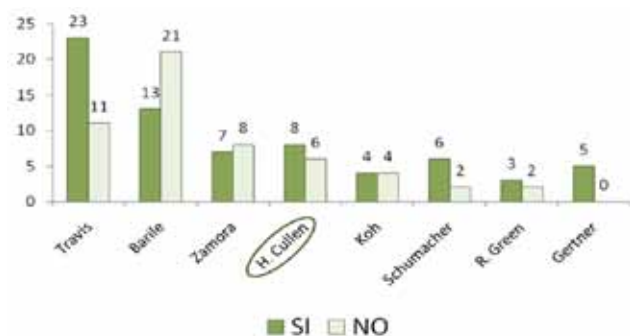


Figura 5. Sobrevida en las diferentes series.

hay casos de capilaritis en APS, quizás debido a un aumento de la permeabilidad capilar por la trombosis¹¹.

El hallazgo histopatológico de inflamación granulomatosa necrotizante y vasculitis necrotizante con capilaritis en pulmón, en el contexto de una hemorragia pulmonar clínica, es altamente sugestiva de granulomatosis de Wegener. Sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no excluye este diagnóstico⁵. Si bien el pulmón es el órgano que se compromete con mayor frecuencia en la granulomatosis de Wegener, la hemorragia pulmonar es infrecuente. Cuando se presenta hemoptisis, está más relacionada con la presencia de nódulos o infiltrados pulmonares localizados que con hemorragia pulmonar⁵.

La mortalidad del síndrome de hemorragia pulmonar es del 85% aproximadamente, alcanzándose cifras mayores si la hemorragia se asocia a infecciones o si el paciente requiere ventilación mecánica⁹. Nuestra serie mostró una sobrevida (60%) similar a las otras series (Figura 5). Existe acuerdo entre los diferentes autores con respecto a que las posibilidades de sobrevida aumentan con la incorporación de un tratamiento agresivo precozmente^{1-8,10} (Figura 6). El tratamiento más frecuentemente usado de inicio es glucocorticoides en pulsos y ciclofosfamida endovenosa. No se dispone de evidencia suficiente con respecto al uso de plasmaféresis, inmunoglobulinas endovenosas y azatioprina, ya que los resultados de los diferentes estudios son contradictorios.^{1,2,5,7,10,12,13,16}

Un amplio rango de enfermedades se asocia a hemorragia pulmonar. Debido a la falta de especificidad de los hallazgos histológicos y a la amplitud de los diagnósticos diferenciales, es crucial que el reumatólogo trabaje junto al anatomopatólogo considerando todos los datos clínicos, de laboratorio, radiológicos e histológicos para un pronto diagnóstico y precoz tratamiento.

En conclusión, la sospecha de la presencia de una hemorragia pulmonar obliga al rápido estudio del enfermo para realizar un diagnóstico precoz. Esto permite ins-

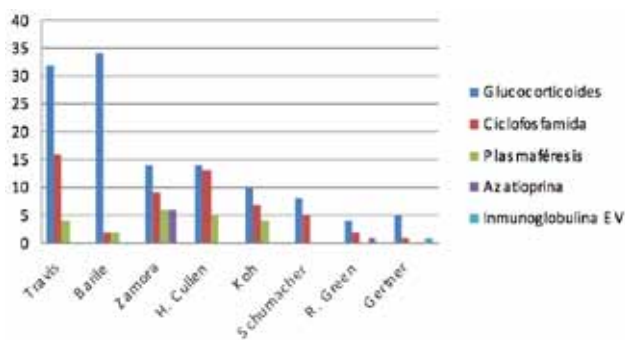


Figura 6. Tratamiento al inicio en las diferentes series.

taurar un pronto y agresivo tratamiento, mejorando la probabilidad de sobrevivida en este grupo de enfermos.

Bibliografía

1. Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodríguez F, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6:445-8.
2. Zamora M, Warner ML, Tudor R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine* 1997; 76:192-202.
3. Mendoza M, Alarcón Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in SLE. Occurrence without hemoptysis. *J Rheumatol.* 1985; 12:3.
4. Gertner E. Diffuse alveolar hemorrhage in the antiphospholipid syndrome: spectrum of disease and treatment. *J Rheumatol.* 1999; 26:805-7.
5. Green R, Ruoss S, Kraft S, et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 1996; 110:1305-16.
6. Asherson R, Cervera R. Review: antiphospholipid antibodies and the lung. *J Rheumatol.* 1995; 22:62-6.
7. Schwab E, Schumacher HR, Callegari P, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1993; 23:8-15.
8. Onomura K, Tsuda T. Pulmonary hemorrhage in patients with SLE. *J Thorac Imaging* 1991; 6:57-61.
9. Gallagher H, Kwan J, Jayne D. Pulmonary renal syndrome: a 4 year, single-center experience. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:42-7.
10. Gertner E, Lie J. Pulmonary capillaritis, alveolar hemorrhage and recurrent microvascular thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1993; 20:1224-8.
11. Crausman R, Achenbach GA, Pluss WT, et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol.* 1995; 22:554-6.
12. W-H Koh, J Thumboo and M-N Boey. Pulmonary hemorrhage in Oriental patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6:713-716.
13. William D. Travis, M.D., Thomas V. Colby, M.D., Charles Lombard, M.D., and Herschel A. Carpenter, M.D. A Clinico-pathologic Study of 34 Cases of Diffuse Pulmonary Hemorrhage with Lung Biopsy Confirmation. *Am J Surg Pathol.* 1990; 14(12):1112-1125.
14. Nakos G, Lekka M. The characteristics of bronchoalveolar lavage from a patient with APS who developed acute respiratory distress. *Clin Rheumatol* 2001; 20:91-97.
15. J L Perez-Arellano, Sisinio de Castro, et al. Hemosiderin-Laden Macrophages in Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Acta Cytologica* 1992; 36:26-30.
16. Thong Nguyen, Meri King Martin, Alexander Indrikovs. Plasmapheresis for Diffuse Alveolar Haemorrhage in a Patient with Wegener's Granulomatosis: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Clinical Apheresis* 2005; 20:230-234.