

Correspondencia
Gabriela Tabaj
gabrielatabaj@gmail.com

Recibido: 15/03/2010
Aceptado: 05/07/2010

Hemosiderosis pulmonar idiopática en adultos

Presentación de tres casos y revisión de la bibliografía

Autores Gabriela Tabaj, Mirta Scarinci, Diana Lancellotti, Marcela Asenjo, Georgina Gramblicka, Rubén Torres, Oscar Caberloto
Servicio de Neumonología Clínica. Hospital del Tórax Dr. Antonio A Cetrángolo

Resumen

La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) es una enfermedad rara de etiología desconocida, caracterizada por episodios recurrentes de hemorragia alveolar difusa (HAD). Existen múltiples condiciones asociadas con HAD, la mayoría de los casos ocurren en asociación con enfermedades sistémicas autoinmunes. La HPI es un diagnóstico de exclusión que se utiliza para describir los casos de HAD en los que no se encuentra una condición asociada.

El objetivo del siguiente trabajo es la presentación de tres casos de HPI en mujeres adultas, revisión de la bibliografía disponible y por último, remarcar la importancia de la biopsia pulmonar en el diagnóstico definitivo de la HAD.

Palabras clave > Hemosiderosis pulmonar, Hemorragia alveolar

Abstract

Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. A report of three cases and literature review

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare lung disease of unknown etiology, characterized by recurrent episodes of diffuse alveolar hemorrhage (DAH). There are several conditions associated with DAH and most of them occur in association with systemic autoimmune diseases. IPH is diagnosed after other identifiable causes of alveolar bleeding have been excluded.

The objectives of this paper is to present three cases of IPH in adult women, to review the literature and to underline the importance of lung biopsy in the definitive diagnosis of the DAH.

Key words > Pulmonary hemosiderosis, hemoptysis, diffuse alveolar hemorrhage

Introducción

La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) es una enfermedad rara de etiología desconocida, caracterizada por episodios recurrentes de hemorragia alveolar difusa (HAD).

La HAD se caracteriza por hemoptisis, hipoxemia, opacidades alveolares en la radiografía de tórax y anemia. Luego de un episodio de sangrado los macrófagos alveolares convierten el hierro de la hemoglobina en hemosiderina en el lapso de 36 a 72 horas, de ahí el término hemosiderosis.

La HAD es el resultado de hemorragias pulmonares que se originan en la microcirculación pulmonar (capilares alveolares, arteriolas y vénulas). Debe distinguirse de otras causas de hemorragia pulmonar relacionadas con patologías pulmonares localizadas como bronquiectasias o neoplasias, en las cuales el sangrado proviene de la circulación bronquial.

Existen múltiples condiciones asociadas con HAD (Tabla 1). La mayoría de los casos ocurren en asociación con enfermedades sistémicas autoinmunes como las vasculitis ANCA positivo (granu-

Tabla 1. Condiciones asociadas con HAD*

Clasificación	Síndrome
Patologías con capilaritis pulmonar	Capilaritis pulmonar idiopática Granulomatosis de Wegener Poliangitis microscópica (PAM) Lupus eritematoso sistémico (LES) Síndrome de Goodpasture (SGP) Síndrome antifosfolípido (SAF) Púrpura de Schönlein Hennoch Nefropatía por IgA Polariteritis nodosa (PAN) Síndrome de Behçet Crioglobulinemia Capilaritis inducida por drogas Síndrome pulmón riñón idiopático
Patologías sin capilaritis pulmonar	
- Causas no cardiovasculares	Hemosiderosis Pulmonar Idiopática (HPI) Síndrome de Heiner Hemorragia pulmonar aguda de la infancia Transplante de médula ósea Inmunodeficiencias Coagulopatías Enfermedad celíaca
- Causas Cardiovasculares	Estenosis mitral Enfermedad pulmonar venooclusiva Malformaciones arteriovenosas Hipertensión pulmonar Hemangiomas capilar pulmonar Insuficiencia cardíaca crónica Trombosis vascular con infarto pulmonar

* Sarat C. Susarla and Leland L. Fan. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2007, 19:314–320.

lomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, síndrome de Churg Strauss), desórdenes del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoidea) o enfermedades con anticuerpos anti membrana basal (Síndrome de Goodpasture). Aunque predominan los mecanismos inmunológicos, otras condiciones asociadas a HAD incluyen infecciones, agentes tóxicos, reacciones adversas a drogas, estenosis mitral, neoplasias, trastornos de la coagulación, complicaciones relacionadas con transplante, enfermedad venooclusiva y alergia a comidas^{1, 2}. La HPI es un diagnóstico de exclusión que se utiliza para describir los casos de HAD en los que no se encuentra una condición asociada.

El objetivo del siguiente trabajo es la presentación de tres casos de HPI en mujeres adultas no

tabaquistas, revisión de la bibliografía disponible y, por último, remarcar la importancia de la biopsia pulmonar en el diagnóstico definitivo de la HAD.

Las pacientes fueron evaluadas en el servicio de neumonología clínica del Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo de manera consecutiva desde el año 2004 hasta marzo de 2010.

Caso 1

Paciente femenina de 42 años no fumadora, que ingresó al hospital por disnea, hemoptisis, fiebre y anemia. Como antecedentes refería dos episodios previos de similares características en el último año y anemia desde la juventud que requirió

múltiples transfusiones. En el momento de la admisión, la tomografía computada de tórax reveló opacidades alvéolo-intersticiales en vidrio esmerilado bilaterales. (Figura 1).

El lavado broncoalveolar (LBA) evidenció 75% de macrófagos cargados con hemosiderina arribándose al diagnóstico de HAD. Examen directo y cultivos negativos para gérmenes comunes, BAAR y hongos. Citología negativa para células neoplásicas.

Laboratorio: función renal, hepática y coagulación normales. ELISA para HIV, FAN, FR, ANCA c y p por IFI negativos. Complemento normal. Prueba de Coombs negativa.

El examen funcional respiratorio mostró un defecto ventilatorio de tipo restrictivo leve con difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) moderada a severamente disminuida que se constató aumentada durante el episodio de sangrado (Tabla 2).

Descartándose enfermedad del colágeno asociada, vasculitis, infección, exposición a drogas o agentes tóxicos, enfermedad cardíaca, neoplasia y trastornos de la coagulación, se decidió realizar biopsia pulmonar videotoracoscópica.

La biopsia pulmonar reveló parénquima pulmonar con estructura conservada, con septos interlobulillares bien delimitados y presencia de numerosos macrófagos con hemosiderina en los espacios alveolares, en algunas luces bronquiales y ocasionalmente en los septos alveolares. En algunos sectores se observa engrosamiento fibroso de los septos alveolares. Diagnóstico biopsia de pulmón: hemosiderosis pulmonar.

Ante la ausencia de hallazgos compatibles con vasculitis, capilaritis, granulomas o depósitos inmunes, se arribó al diagnóstico de HPI.

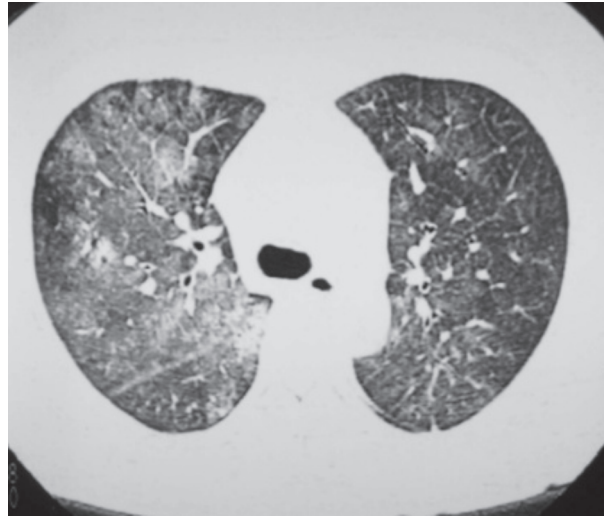


Figura 1. TCAR previa al inicio del tratamiento caso 1. TCAR que evidencia áreas bilaterales disusas en vidrio esmerilado asociada a una reticulacion fina



Figura 2. TC durante el tratamiento esteroideo caso 1. Franca disminución de las opacidades en vidrio esmerilado

Tabla 2. Exámenes de Función Pulmonar caso 1

	Previo al tratamiento	Episodio de HAD	Intra-Tratamiento	Recaída	Intra-tratamiento
FVC	2.59 (76%)	2.27 (67%)	2.67 (79%)	2.76 (82%)	3.05 (91%)
FEV ₁	2.22 (78%)	1.93 (68%)	2.19 (77%)	2.27 (81%)	2.45 (87%)
TLC	3.20 (65%)		4.27 (86%)	3.32 (67%)	3.78 (76%)
RV	0.61 (38%)		1.59 (98%)	0.56 (34%)	0.72 (44%)
RV / TLC	19		37	17	19
DLCO	12.2 (45%)	21.6 (81%)	16.4 (62%)	12.5 (47%)	14.9 (56%)
DLCOadj	13.9 (52%)	27.6 (103%)	17.4 (65%)	13.4 (50%)	15.8 (59%)
kCO	3.72 (67%)	6.82 (123%)	4.08 (74%)	3.26 (60%)	3.22 (59%)

Se inició tratamiento esteroide con prednisona a 1 mgD kgD día durante el episodio agudo con mejoría clínica y resolución de las opacidades radiológicas (Figura 2). Continuó con tratamiento a dosis menores durante los periodos de estabilidad presentando múltiples recaídas leves con requerimientos de ascenso de la dosis de esteroides.

Luego de un año se inició tratamiento con azatioprina descendiendo progresivamente la dosis de esteroides hasta su suspensión.

Luego de seis meses, estando en tratamiento con azatioprina, presentó una nueva recaída, reiniciando con 40 mg de prednisona diarios. Evolucionó de manera favorable, actualmente asintomática luego de cuatro años de seguimiento, requiriendo 20 mg diarios de prednisona.

Caso 2

Se trata de una paciente femenina de 53 años de edad, no tabaquista con antecedentes de hipotiroidismo, hipertensión arterial y diabetes no insulino requeriente, en tratamiento con levotiroxina, losartán y metformina que consultó por disnea progresiva hasta clase funcional (CF) III y tos productiva con estrías hemoptoicas de diez meses de evolución, asociada a astenia y adinamia. Consultó en múltiples oportunidades a diferentes centros donde le realizaron diagnóstico de anemia ferropénica iniciando tratamiento con sulfato ferroso. Ante la persistencia sintomática fue derivada a nuestro nosocomio para estudio.

Los exámenes de función pulmonar evidenciaron un defecto ventilatorio de tipo restrictivo leve con DLCO disminuida, que se normalizaba al ajustarla a la hemoglobina (Tabla 3). Nótese el aumento paradójico de la DLCO ajustada a la hemoglobina durante el episodio de HAD debido al aumento de la unión del monóxido de carbono por la hemoglobina de la sangre alveolar, a pesar de las alteraciones severas en el intercambio gaseoso.

La tomografía computada de tórax de alta resolución (TCAR) (Figura 3) reveló áreas de atenuación en vidrio esmerilado parcheadas bilaterales.

Laboratorio inmunológico: PCR: positivo fuerte, Látex AR: negativo, FAN negativo, anti ADN negativo, Rose Regan: negativo, ANCA c y p por IFI negativos.

Se solicitó fibrobroncoscopia (FBC) con LBA que se evidenció 96% de macrófagos alveolares, con un

Tabla 3. Exámenes de Función Pulmonar caso 2

	Episodio de HAD	Intra-Tratamiento	Luego de cumplir 1 año de tratamiento
FVC	2.25 (66%)	2.27 (67%)	2.00 (59%)
VEF1	1.93 (70%)	1.91 (70%)	1.62 (60%)
TLC	3.82 (73%)	3.97 (76%)	
RV	1.57 (84%)	1.69 (89%)	
RV /TLC	41	43	
DLCO	17.0 (64%)	16.5 (63%)	17.7 (68%)
DLCOadj	23.4 (89%)		17.1 (65%)
kCO	5.62 (106%)	5.06 (96%)	5.48 (104%)

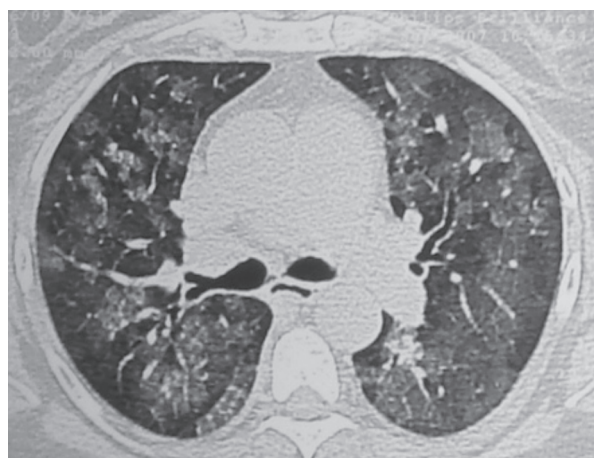


Figura 3. TCAR caso 2. TCAR obtenida en el momento de la hospitalización, previa al inicio del tratamiento inmunosupresor. Las áreas parcheadas de opacidad en vidrio esmerilado son típicas de la hemorragia pulmonar. En algunas regiones las opacidades tienen un aspecto lobulillar o centrolobulillar.

52% cargados con hemosiderina. Directo y cultivo para Koch, gérmenes comunes y micológico negativos.

Evolucionó con insuficiencia respiratoria hipoxémica y progresión radiológica, decidiéndose la realización de una biopsia pulmonar por videotoracoscopia (VATS) que informó parénquima pulmonar con alvéolos ocupados con hematíes y macrófagos cargados con hemosiderina. Vasos sanguíneos con incrustación de hemosiderina en sus paredes. *Diagnóstico: Hemorragia alveolar, hemosiderosis severa.* Habiendo descartado la presencia de vasculitis, capilaritis, infecciones, y granulomas se arribó al diagnóstico de HPI, y se inició tratamiento con prednisona 1 mgD kgD día durante un mes con descenso progresivo

y mantenimiento por un año junto con azatioprina 150 mg diarios. Evolucionó con resolución radiológica y sintomática completa (Figura 4). Se suspendió el tratamiento luego de cumplido el año sin recurrencias a la fecha. Continúa con controles desde hace más de 6 meses asintomática.

Caso 3

Paciente femenina de 24 años con diagnóstico de enfermedad celiaca diagnosticada durante la infancia, no tabaquista, que consultó por disnea progresiva de cinco meses de evolución hasta CF III asociada a astenia y expectoración con estrías sanguinolentas.

Inició su enfermedad actual 5 meses previos a la consulta con disnea, esputo sanguinolento y síndrome anémico con internación en otro centro. Presentó recaída luego de un mes, con nueva internación donde le realizaron FBC con LBA y biopsia transbronquial (BTB) que arrojó diagnóstico de hemorragia alveolar difusa (HAD).

Evolucionó con progresión de disnea por lo que fue derivada a este nosocomio.

La paciente utilizaba como única medicación habitual anticonceptivos orales.

Al examen físico se evidenciaba disminución del murmullo vesicular bilateral con estertores crepitantes secos de tipo «velcro» en ambas bases. Saturometría en reposo al aire ambiental 99%.

La TCAR reveló opacidades en vidrio esmerilado bilaterales parcheadas con predominio en hemitórax izquierdo.

Función renal normal, TSH normal, ELISA VIH negativo, FAN negativo, anti ADN negativo, Complemento normal, Ac anti Cardiolipinas negativo, ANCA c y p por IFI negativo, VSG20.

Se realizó FBC anatómicamente normal, LBA y BTB con numerosos macrófagos cargados con hemosiderina. Directo y cultivos para BAAR, gérmenes comunes y hongos negativos.

El examen de función pulmonar evidenció un defecto ventilatorio de tipo restrictivo leve, con TLC 3.291 (72%) y DLCO ajustada a la Hb de 17.5 (65%).

Se interpretó el caso como una hemorragia alveolar de etiología indeterminada, iniciándose tratamiento con 60 mg diarios de prednisona y se decidió la realización de una biopsia pulmonar por videotoracoscofia.

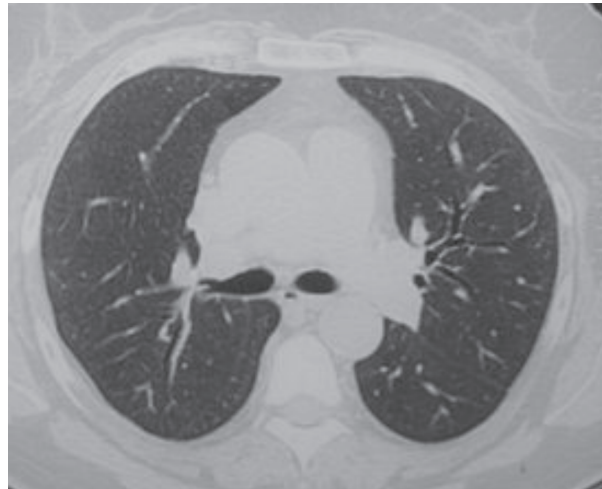


Figura 4. TCAR caso 2 luego del tratamiento inmunosupresor. TCAR luego de seis meses de tratamiento inmunosupresor que evidencia resolución completa de las opacidades en vidrio esmerilado.

Resultado de la biopsia pulmonar: parénquima pulmonar con histoarquitectura conservada. Septos alveolares con intensa congestión vascular y en sectores hiperplasia neumonocítica leve. Espacios alveolares con hemorragia y depósito de hemosiderina en macrófagos. No se observaron signos de vasculitis, capilaritis, granulomas ni inflamación, excepto aislados acúmulos linfocitarios pequeños. Diagnóstico: hemorragia alveolar. En correlación con los datos clínicos y de laboratorio el cuadro histológico fue vinculable a hemosiderosis pulmonar idiopática.

Evolucionó de manera favorable con resolución clínica y tomográfica. Actualmente cursa tercer mes de tratamiento esteroideo sin recaídas.

Hemosiderosis Pulmonar Idiopática. Revisión de la Bibliografía

La HPI es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada de 0.24 a 1.23 casos por millón².

Se caracteriza por hemorragia alveolar difusa aislada, sin una causa que la desarrolle. La biopsia pulmonar revela hemosiderosis sin hallazgos histológicos específicos como capilaritis, vasculitis, granulomas o formación de complejos inmunes.

Por lo general, los síntomas se desarrollan durante la infancia, antes de los 10 años de edad. Las formas de presentación más frecuentes son las alteraciones en el desarrollo y anemia.

En adultos, por lo general se ve más frecuentemente en hombres que en mujeres, con una relación 2 a 1, y cursa con mejor pronóstico que en los casos pediátricos².

La etiología de la HPI permanece sin ser esclarecida. Se han reportado, además de casos familiares³, una relación con la enfermedad celiaca, lo que sugeriría un potencial mecanismo inmunológico común⁴. Existen varias hipótesis pero el delineador común propone lesiones estructurales de la membrana alveolo-endotelial. Se postulan teorías genéticas^{3,5}, autoinmunes^{6,7}, alérgicas⁸, medioambientales^{9,10} y metabólicas⁸.

Cuadro clínico

La HAD es a menudo una condición aguda y amenazante de la vida, pero en ocasiones puede ser crónica y recurrente.

En algunos casos la hemoptisis puede estar ausente, por lo tanto la anemia y las opacidades radiológicas bilaterales pueden ser las únicas pistas disponibles para sospechar una HAD.

La HAD crónica puede llevar a la acumulación de hierro a nivel pulmonar, un proceso denominado hemosiderosis pulmonar. La fibrosis puede resultar de los efectos tóxicos del hierro acumulado en el parénquima pulmonar.

La HPI se caracteriza por episodios aislados de HAD en los cuales no se puede detectar alguna condición asociada. Las muestras de biopsia pulmonar revelan hemosiderosis en ausencia de hallazgos histológicos específicos como capilaritis, vasculitis, granulomas o formación de complejos inmunes. Los síntomas se desarrollan en la mayoría de los pacientes en la infancia (por lo general antes de los 10 años de edad). Un síndrome de similares características se desarrolla en adultos, aunque en estos casos predomina en varones y cursa con mejor pronóstico que en niños².

La presentación clínica de la HPI puede variar desde formas agudas como hemoptisis fulminante, crónicas con síntomas como tos y disnea asociado o no a episodios de hemoptisis recurrente, o bien solo anemia asintomática¹¹.

El curso clínico de la HPI incluye dos fases. La primera es la fase aguda o exacerbación, que corresponde a episodios de sangrado intraalveolar que se manifiestan con tos disnea, hemoptisis y en ocasiones falla respiratoria. Casi el 100% de los casos adultos experimenta hemoptisis en algún momento, durante el curso de la enfermedad⁸.

La segunda fase o fase crónica está caracterizada por una lenta resolución de los síntomas con o

sin tratamiento. El pasaje de una fase a la otra es impredecible.

Con respecto al examen físico, también difiere en ambas fases, siendo la fase aguda la que presenta un amplio espectro sintomático desde signos y síntomas de fallo respiratorio, tos y hemoptisis, signos relacionados con el empeoramiento de la anemia, hasta asintomáticos⁸.

La fase crónica incluye palidez, consunción, hepato-esplenomegalia y alteraciones en el crecimiento. El 20% de los casos cursa con adenomegalias. También hay casos asintomáticos.

La ocasional discrepancia entre el grado de hemoptisis y la gravedad de la anemia en ocasiones puede ser explicada por una malabsorción no diagnosticada causada por enfermedad celiaca.

En los casos progresivos con fibrosis pueden presentar estertores crepitantes bilaterales e hipocratismo digital.

Estudios Complementarios

El hallazgo más importante de laboratorio es la presencia de anemia ferropénica de diversos grados, en ausencia de alteraciones plaquetarias, coagulopatía o alteraciones renales.

La anemia ferropénica es consecuencia de la HAD, con secuestro pulmonar del hierro ligado a la hemosiderina⁸. Los niveles de ferritina plasmáticos pueden ser normales o elevados debido a la síntesis alveolar y la liberación a la circulación no refleja los depósitos corporales de hierro. La biopsia de médula ósea muestra de manera característica eritropoyesis hiperplásica y baja reserva de hierro intramedular.

Dado que la capacidad de difusión es dependiente del volumen sanguíneo capilar pulmonar o, en forma más correcta, del producto del volumen sanguíneo por la concentración de hemoglobina, los factores que aumentan el volumen sanguíneo pulmonar o la concentración de hemoglobina también afectan la DLCO. El efecto del aumento del volumen sanguíneo sobre la capacidad de difusión no distingue el incremento de volumen sanguíneo en el espacio vascular del pulmón de la sangre intraalveolar, por lo tanto, la DLCO puede estar elevada de manera paradójica en pacientes con hemorragia pulmonar debido al aumento de la unión del monóxido de carbono por la hemoglobina de la sangre alveolar, a pesar de las alteracio-

nes severas en el intercambio gaseoso^{12,13}. Un aumento mayor al 30% del basal o $\geq 130\%$ del predictivo es fuertemente sugestivo de HAD y es útil para monitorizar su evolución¹⁵. Este estudio habitualmente es de difícil realización debido a la inestabilidad y estado de los enfermos.

Diagnóstico por Imágenes

En general los hallazgos por TCAR en casos de hemorragia aguda consisten en consolidación u opacidades en vidrio esmerilado. En algunos pacientes pueden predominar los nódulos centrolobulillares mal definidos (Tabla 4). Al cabo de unos días de un episodio de HAD puede observarse engrosamiento septal interlobulillar asociado a opacidades en vidrio esmerilado (patrón en empe-

Tabla 4. Hallazgos por TCAR en la HAD*

- Áreas parcheadas o difusas de opacidades en vidrio esmerilado, consolidación o ambas cosas (1)
- Nódulos centrolobulillares mal definidos
- Engrosamiento septal interlobulillar que aparece en pocos días (1)
- Superimposición de los dos primeros hallazgos con el tercero ("crazy paving") (1) (2)

(1) Hallazgos más frecuentes

(2) Hallazgos más útiles en el diagnóstico

* Webb W R, Müller MD, Naidich DP. Alta resolución en TC de pulmón. Tercera Edición 2003 Pág. 408-412.

drado o Öcrazy pavingÖ), a medida que los macrófagos cargados de hemosiderina se acumulan en el intersticio^{15,16}. Cheah y colaboradores¹⁵ reportaron los hallazgos por TCAR en cuatro pacientes con HPI. Los hallazgos principales en fase aguda consistieron en nódulos y opacidades en vidrio esmerilado difusos. Seely y colaboradores¹⁷ también reportaron la presencia de nódulos centrolobulillares mal definidos en esta enfermedad¹⁶.

Diagnóstico

Muchas de las condiciones asociadas a HAD pueden ser diagnosticadas sin la necesidad de una biopsia pulmonar, mediante la combinación de hallazgos clínicos y datos de laboratorio. El síndrome de Goodpasture, la GW, la PAM, la neumonitis lúpica aguda y la HPI son las condiciones más frecuentemente biopsiadas (Tabla 5). La presencia de capilaritis necrotizante ocurre en la GW y en el LES y se caracteriza por inflamación aguda y necrosis de los capilares septales alveolares con compromiso ocasional de arteriolas.

El abordaje diagnóstico presenta dos etapas. La primera incluye la demostración del sangrado intrapulmonar mediante sospecha clínica, la confirmación de la anemia ferropénica, la realización de LBA con predominio de macrófagos cargados con hemosiderina y estudios de imágenes que evi-

Tabla 5. Diagnóstico diferencial en los síndromes de HAD*

	SGP	GW	PAM	LES	HPI
Laboratorio					
Ac anti MBG	+	-	-	-	-
ANCA	-	+ (ANCAc)	+ (ANCAp)	-	-
FAN	-	-	-	+	-
Compromiso					
Extrapulmonar					
Riñón	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	No
Otros órganos	No	Frecuente	Frecuente	A veces	No
Anatomía Patológica					
Capilaritis necrotizante	Raramente	Si	Si	Si	No
Inmunofluorescencia	Lineal, membrana basal epitelial	-	-	Granular, membrana basal endotelial	-
Depósitos electrodensos	No	No	No	Si	No

* Katzenstein AL. Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. Major Problems in Pathology. Fourth Edition 2006 Elsevier Pag. 172-173.

dencien opacidades múltiples alveolares bilaterales.

La segunda etapa consiste en la exclusión de otras condiciones asociadas con HAD como desordenes autoinmunes, condiciones asociadas con glomerulonefritis, infecciones y neoplasias. Esta etapa incluye la investigación de autoanticuerpos (FAN, anti ADN doble cadena, ANCA, Ac anti MBG, Ac anti fosfolípidos, y FR) y la realización de una biopsia pulmonar que descarte la presencia de granulomas, capilaritis, vasculitis, o depósito de inmunoglobulinas o inmunocomplejos. La la FBC con LBA y BTB está indicada para confirmar la presencia de HAD y descartar infecciones y/o neoplasias. La BTB es controvertida en pacientes con HAD ya que el pequeño tamaño de la muestra sumado al «defecto por aplastamiento» no permite obtener el material adecuado para diagnosticar o excluir la mayoría de las causas de HAD. En casi todos los casos clínicos este método diagnóstico es inicial pero la confirmación de HPI está dada por la biopsia quirúrgica⁸.

Anatomía Patológica

En la microscopia óptica se describen tres hallazgos fundamentales para el diagnóstico de la HPI^{11, 18, 19, 20, 21, 22}. Primero, la presencia de eritrocitos intactos o mínimamente fragmentados en la vía aérea distal y alvéolos, como reflejo de HAD reciente o en actividad. Segundo, la presencia de macrófagos cargados con hemosiderina (siderófagos) como expresión de sangrado pulmonar crónico o recurrente. La tinción para visualizar hemosiderina se realiza mediante la utilización de azul de Prusia o reacción de Perl's que tiñe el hierro férrico. Tercero, la ausencia de proliferación focal o difusa de células musculares lisas, malformaciones vasculares, malignidad, infarto pulmonar, capilaritis, vasculitis, inflamación granulomatosa o agentes infecciosos⁸. Se puede utilizar los test de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia para excluir depósitos de inmunocomplejos o inmunoglobulina intrapulmonar. (Tabla 5).

Pronóstico y Tratamiento

La supervivencia de los pacientes con HPI es muy variable, la muerte puede ocurrir por HAD o por

insuficiencia respiratoria progresiva con desarrollo de fibrosis intersticial extensa.

En un grupo de pacientes estudiado por Saed y colaboradores²³, la tasa de supervivencia a cinco años fue del 86%. El régimen de tratamiento inmunosupresor agresivo utilizado en este grupo podría ser responsable de una tasa de supervivencia tan alta.

Aparentemente, los niños y adolescentes presentan un curso clínico más severo y peor pronóstico que los adultos²⁴.

Debido a la muy baja prevalencia de la HPI, no se han desarrollado estudios clínicos para determinar el tratamiento óptimo. Además de los corticoides, otras drogas como la azatioprina, ciclofosfamida e hidroxiclороquina, serian beneficiosas según datos recolectados de pequeñas series de casos²⁵.

Se han intentado diversos tratamientos que incluyen esplenectomía, sin resultados favorables ya que no existe evidencia de hiperesplenismo, esteroides sistémicos con aparente buen control de la fase aguda e impacto en la mortalidad pero con efecto poco claro en la fase crónica^{11, 24, 26}. La dosis inicial recomendada es de 1 mgD/kgD día de prednisona por algunos meses, hasta que las opacidades alveolares tiendan a desaparecer y luego un descenso progresivo si se mantiene asintomático. La mayoría de los pacientes responde de manera favorable al tratamiento con esteroides orales, con disminución del número de exacerbaciones y posiblemente, una declinación en la fibrogénesis^{20, 23, 24}.

Otros agentes inmunosupresores como la azatioprina, hidroxiclороquina, ciclofosfamida y metotrexato^{18, 19} se han utilizado con resultados variables.

La azatioprina en combinación con esteroides orales sería la mejor opción terapéutica, especialmente en la prevención de las exacerbaciones^{8, 25}.

La indicación de trasplante pulmonar permanece controvertida desde que se han observado recurrencias luego del mismo²⁶.

Conclusiones

La HPI es una enfermedad rara de etiología desconocida caracterizada por episodios recurrentes de HAD y anemia ferropénica que ocurre con más frecuencia en niños.

Debido a que la presentación clínica no aporta síntomas precisos que la caractericen, ni la exploración por imágenes presenta rasgos sugestivos de etiología (más allá de la hemorragia alveolar), como así tampoco aportan datos específicos los exámenes bioquímicos, el diagnóstico de HPI persiste como un diagnóstico de exclusión requiriendo una biopsia pulmonar que descarte la presencia de capilaritis, vasculitis, inflamación granulomatosa o depósito de inmunoglobulinas o inmunocomplejos.

La etiopatogenia es desconocida, si bien se han descrito algunos casos asociados a enfermedad celiaca.

Los episodios de HAD pueden ser recidivantes alternando con periodos de remisión a intervalos irregulares, aunque en ocasiones la anemia ferropénica sea el único dato orientador en una HAD.

Aunque no queda esclarecido si la HPI es un trastorno autoinmune, los esteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores aparentan ser efectivos en el tratamiento de la exacerbación y posiblemente, también durante la fase de remisión.

Bibliografía

- Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 12-7.
- Harris NL, Mc Neely WF, Shepard JO, et al. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 2002; 437: 1693-701.
- Thaell JF, Greipp PR, Stubbs SE, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: Two Cases in a family. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 113-8.
- Wright PH, Menzies IS, Pounder RE, et al. Adult idiopathic pulmonary haemosiderosis and coeliac disease. *Q J Med* 1981; 197: 95-102.
- Breckenridge RL, Ross JS. Idiopathic pulmonary hemosiderosis a report of familial occurrence. *Chest* 1979; 75: 636-9.
- Hyatt RW, Adelstein ER, Halazun JF, et al. Ultrastructure of the lung in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med* 1972; 52: 822-9.
- Elliot ML, Kuhn C. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Ultrastructural abnormalities in the capillary walls. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102: 895-904.
- Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004; 24: 162-70.
- Cassimos CD, Chryssanthopoulos C, Panagiotidou C. Epidemiologic observation in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pediatric* 1983; 102: 698-702.
- Kayser K, Plodziszewska M, Watir E, et al. Diffuse Pulmonary Hemosidrosis after exposure to pesticides a case report. *Respiration* 1998; 65: 214-8.
- Soergel K, Sommers SC. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Am J Med* 1962; 32: 499-511.
- Miller A, Thornton JC, Warshaw R et al. Single-breath diffusion capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state: predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 270.
- Hallenberg C, Holden W, Menzel T et al. The clinical use fullness of a screening test to detect static pulmonary blood using a multiple breath analysis of diffusion capacity. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 349, 179.
- Risso J, Mazzocchi O, De All J, Gnocchi C. Síndrome pulmón riñón. *MEDICINA* 2009;69: 663-73.
- Witte R, Gurney J, Robbins R, Et al diffuse pulmonary alveolar hemorrhage after bone marrow transplantation: radiographic findings in 39 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 461-4.
- Webb W R, Müller MD, Naidich DP. Alta resolución en TC de pulmón. Tercera Edición 2003: 408-12.
- Seely JM, Effmann EL, Müller NL. High-resolution CT of pediatric lung disease: Imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168: 1269-75.
- Yeager H Jr, Powell D, Weinberg RM, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: ultrastructural studies and responses to azathioprine. *Arch Intern Med* 1976; 136: 1145-9.
- Corrin B, Jagusch M, Dewar A et al. Fine structural changes in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pathol* 1987; 153: 249-56.
- Irwin RS, Cottrell TS, Hsu KC, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: an electron microscopic and immunofluorescent study. *Chest* 1974; 65: 41-5.
- Donald KJ, Edwards RL, Mc Evoy JD. Alveolar capillary basement membrane lesions in Goodpasture's syndrome and idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Am J Med* 1975; 59: 642-9.
- Ioachimescu O. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. *Pneumologia* 2003; 52: 38-43
- Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, et al. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 21-5.
- Ali A, Milman N, Clausen PP. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Favorable effect of corticosteroids in two women aged 16 and 55 years. *Eur Respir Topic* 1998; 4: 53-7.
- Rossi G, Balzano E, Battistini E, et al. Long-term prednisone and azathioprine treatment of a patient with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 176-80.
- Ioachimescu O, Kotch A, Stoller J. Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Adults. *Clin Pulm Med* 2005;12: 16-25.