

## Hemorragia alveolar difusa en pacientes críticos: casos clínicos y revisión de la literatura

Mayra Sofía Castro Aldana,\* Asisclo de Jesús Villagómez Ortiz,\*\* Saúl Hernández Silva\*\*\*

### RESUMEN

La hemorragia alveolar difusa es un proceso agudo que puede ocurrir en una variedad de trastornos, como los del sistema autoinmunitario y los relacionados con los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, la membrana basal glomerular y alveolar, estenosis mitral, inhalación de toxinas, infecciones y reacciones alérgicas a medicamentos. Estas causas no tienen un denominador común, pero el resultado de la hemorragia e inflamación capilar es el mismo. La capilaritis vista en la hemorragia alveolar difusa sólo se encuentra en el pulmón y no es parte de una vasculitis sistémica generalizada. En un artículo reciente se subraya el papel central de los neutrófilos. En este proceso el pulmón puede cambiar la posición de los complejos inmunitarios sacándolos o transportándolos hacia el sistema vascular de los alvéolos. Aquí se revisa la inflamación y la capilaritis en el periodo de hemorragia pulmonar aguda y en remisión. Se describen los casos de tres pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con hemorragia alveolar difusa. La hemorragia alveolar difusa es un hallazgo común y se analizan los posibles mecanismos de su evolución.

**Palabras clave:** anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos, hemorragia alveolar difusa, capilaritis pulmonar.

### ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage, a serious and frequent life-threatening process, can occur in a wide variety of disorders, systemic autoimmune diseases, conditions associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, anti-glomerular basement membrane antibody, including mitral stenosis inhaled toxins or infection, and drug allergies. These causes have no common denominator, but the end result, of capillary inflammation and hemorrhage, is the same. The capillaritis seen in diffuse alveolar hemorrhage is present exclusively in the lung and is not part of a more generalized systemic vasculitis. A recent article highlighted the central role of the neutrophils in this process, and suggested that in diffuse alveolar hemorrhage the neutrophils present in the lung may change the associated immune complexes and transfer them out of the vascular system into the alveoli. This paper reviews the inflammation seen during the acute lung bleeding and during remission period. We describe the curse of three patients admitted to UCI with diffuse alveolar hemorrhage. Because diffuse alveolar hemorrhage is a common finding in a variety of pathological conditions, we then explore the possible evolutionary mechanisms behind diffuse alveolar hemorrhage.

**Key words:** antineutrophil cytoplasmic antibodies, diffuse alveolar hemorrhage, pulmonary capillaritis.

**L**a hemorragia alveolar difusa es causada por un grupo de trastornos heterogéneos (cuadro 1) y se manifiesta en forma temprana o tardía en enfermedades sistémicas con o sin capilaritis, artritis reumatoide, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn,

granulomatosis de Wegener, enfermedad vascular necrotizante, hepatitis C, amebiasis hepática o reacciones adversas provocadas por algunos fármacos (amiodarona, penicilamina, hidralicina y propiltiouracilo).<sup>1,2</sup>

### DEFINICIÓN Y PATOGÉNESIS

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico que se manifiesta generalmente con hemoptisis, anemia, hipoxemia y nuevos infiltrados alveolares en la radiografía de tórax. El proceso que se relaciona con la hemorragia alveolar difusa es un sangrado difuso en la porción acinar del pulmón, sin que se identifique alguna anomalía endobronquial. Desde el punto de vista histopatológico se encuentra hemorragia alveolar, capilaritis y lesión alveolar difusa, preservándose la arquitectura alveolar.<sup>1-3</sup>

\* Médico residente de la unidad de terapia intensiva.

\*\* Jefe de terapia intensiva.

\*\*\* Médico adscrito a la unidad de terapia intensiva.  
Hospital Ángeles Clínica Londres.

Correspondencia: Dra. Mayra Sofía Castro Aldana. Unidad de terapia intensiva. Hospital Ángeles Clínica Londres. Durango 50, colonia Roma, CP 06700, México, DF. Teléfono 52298400 ext. 7878.  
E-mail: mayracastro889@yahoo.com; mayracastro889@hotmail.com  
Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: diciembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**Cuadro 1.** Causa de hemorragia pulmonar

<i>Con capilaritis pulmonar</i>	<i>Sin capilaritis pulmonar</i>
• Síndrome antifosfolípido	• Trasplante de médula ósea
• Síndrome de Behçet	• Amiloidosis cardiaca
• Síndrome de Goodpasture	• Daño alveolar difuso
• Lupus eritematoso sistémico	• Alteraciones de la coagulación
• Graulomatosis de Wegener	• Coagulación intravascular sistémica
• Poliangeítis nodosa microscópica	• Crioglobulinemia mixta esencial
• Nefropatía relacionada con IgA	• Hemosiderosis pulmonar primaria
• Síndrome de pulmón riñón idiopático	• Lesión por inhalación
• Púrpura de Henoch-Schönlein	• Linfangiografía
• Difenilhidantoína	• Estenosis mitral
	• Neumonía necrotizante
	• Penicilamina
	• Hemangiomatosis pulmonar
	• Angiosarcoma pulmonar
	• Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
	• Anhidrido trimetílico
	• Esclerosis tuberosa

Travis WD, Colpy TV, et al. A clinic-pathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. Am J Surg Pathol 1999;14(R):112-25.

El proceso de inflamación en la hemorragia alveolar difusa de la microvasculatura pulmonar puede padecerse en una amplia variedad de alteraciones vasculares sistémicas.<sup>1</sup> En muchos casos la inflamación vascular (capilaritis) puede ser la única manifestación de un trastorno sistémico. La capilaritis pulmonar está confinada al pulmón y quizás no sea parte de las vasculitis sistémicas, ya que éstas generalmente se ven en enfermedades tisulares del tejido conjuntivo y padecimientos con formación de complejos inmunitarios.<sup>1,3,4</sup>

Aunque es frecuente encontrar capilaritis relacionada con hemorragia alveolar difusa, esta asociación no se manifiesta en la totalidad de los casos.<sup>1</sup>

La patogénesis de la hemorragia alveolar difusa es un proceso no del todo entendido, ni es similar en todas las enfermedades agrupadas en esta nomenclatura; en el caso del síndrome de Goodpasture al parecer el suceso más importante implica la producción de anticuerpos contra la membrana alveolar capilar y glomerular, dirigidos contra un antígeno común coexistente en ambas membranas y, al parecer,

desencadenado por un proceso infeccioso (viral) o no infeccioso (exposición a solventes) que favorece la expresión de este antígeno circulante contra las membranas basales correspondientes al riñón y el pulmón. En las enfermedades sin capilaritis histopatológica parece que el depósito de complejos inmunitarios tiene un papel muy importante en la aparición de estas enfermedades, con la activación posterior del complemento, liberación de aminas vasoactivas y de factores quimiotácticos.<sup>4</sup> Los complejos inmunitarios circulantes o relacionados con las membranas basales favorecen la inflamación vascular. Sin embargo, la ausencia de complejos inmunitarios circulantes o en la histopatología no necesariamente implica que participen en la patogénesis de las enfermedades, ya que pueden ser eliminados por los granulocitos pocas horas después de su generación.<sup>5</sup>

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos son elementos que participan en la generación de vasculitis sistémica, como es el caso de la granulomatosis de Wegener o poliangeítis microscópica. En esta hipótesis se implica a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en la activación de neutrófilos y monocitos circulantes y la reacción cruzada de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con el antígeno de la superficie endotelial.<sup>5</sup> En general, la activación neutrófila desencadena la liberación de sustancias reactivas de oxígeno y enzimas lisosomales, lo que causa una lesión endotelial.

El concepto de capilaritis pulmonar como manifestación de enfermedad de Wegener, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, síndrome idiopático de pulmón riñón, enfermedad de Behçet, púrpura de Henoch-Schönlein, nefropatía por IgA, síndrome de antifosfolípidos, uso de difenilhidantoína y poliangeítis microscópica, se ha empleado de manera equívoca como sinónimo de hemorragia alveolar difusa, y está establecido que no es una característica como hallazgo histopatológico en pacientes con hemorragia alveolar difusa. Esto significa que puede encontrarse hemorragia pulmonar sin capilaritis.<sup>1</sup> El síndrome de hemorragia alveolar difusa generalmente es clínico y radiológico, mientras que el diagnóstico de capilaritis es estrictamente patológico y sugiere un proceso vasculítico sistémico subyacente.<sup>6</sup>

## CLASIFICACIÓN

En la bibliografía se proponen múltiples clasificaciones con base en el mecanismo etiopatogénico para saber si está o no afectado el riñón con o sin expresión pulmonar.

La clasificación propuesta por Thomas e Irving en 1975 y ampliada por Albelda<sup>1,7</sup> en 1984, combina el mecanismo inmunopatogénico con la expresión pulmonar y renal (cuadro 2).

**Cuadro 2.** Clasificación de Albelda

**Grupo 1.** Hemorragia pulmonar y glomerulonefritis, y anticuerpos antimembrana basal.

**Grupo 2.** Hemorragia pulmonar relacionada con enfermedad renal pero sin anomalías inmunológicas.

**Grupo 3.** Hemorragia pulmonar y glomerulonefritis con complejos inmunitarios.

**Grupo 4.** Hemorragia pulmonar y complejos inmunitarios sin enfermedad renal.

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

**Grupo 6.** Hemorragia pulmonar sin relación inmunológica demostrable o enfermedad renal.

Jennette JC, Falk RJ, Andrass K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.<sup>10</sup>

Se describe el curso de tres pacientes que padecieron hemorragia alveolar difusa y enfermedad sistémica en la unidad de cuidados intensivos.

## COMUNICACIÓN DE LOS CASOS

### Caso I

Mujer de 41 años de edad, odontóloga, con antecedentes de artralgias en los miembros superiores y hematuria macro y microscópica. Acudió al servicio de urgencias debido a: expectoración, dificultad respiratoria y tos en accesos. Por su gravedad fue ingresada a la unidad de cuidados intensivos. En la exploración física se encontró que la tensión arterial era de 80/50 mmHg, pulso de 130 por minuto, temperatura de 37.2 °C. No se observaron lesiones cutáneas ni en las mucosas, tampoco obnubilación, taquipnea o aleteo nasal; a la auscultación se apreciaron estertores subcrepitantes y crepitantes difusos. Los estudios de laboratorio revelaron creatinina de 4.2 mg/dL (370 mcmol/L), nitrógeno ureico 84 mg/dL (30 mmol/L),

hemoglobina 5.5 (55 g/L), hematocrito 20%, cuenta de leucocitos 9,700 mm<sup>3</sup> (9.7x10<sup>9</sup>/L) y plaquetas 187,000 mm<sup>3</sup> (187x10<sup>9</sup>/L). En el análisis de orina hubo abundantes eritrocitos y cilindros hemáticos.

La determinación de gases arteriales con O<sub>2</sub> complementario por puntas nasales a 3 L/min mostró un pH de 7.46, pO<sub>2</sub> 40.7, pCO<sub>2</sub> 31. En la radiografía de tórax se apreció un patrón de consolidación de espacios aéreos en parches, asimétricos y bilaterales (figura 1).



**Figura 1.** Radiografía de tórax anteroposterior con infiltrados de ocupación alveolar simétricos y bilaterales que respetan los ápices y periferia de los pulmones.

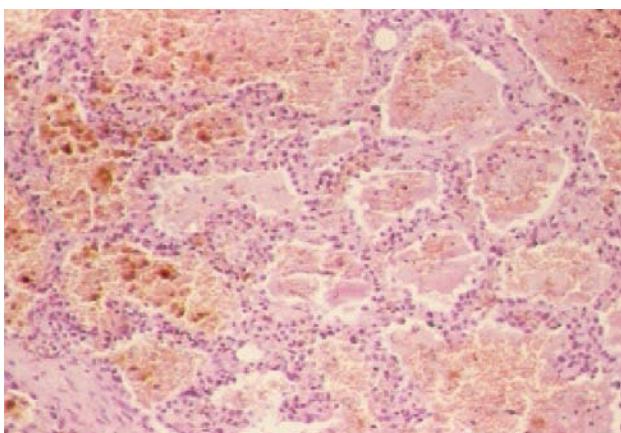
Requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica, controlada por presión. La paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos era de 124. Hubo aumento de la expectoración hemoptoica y disminución gradual de la hemoglobina (4.3). Se inició con metilprednisolona en pulsos de 500 mg/día durante tres días. Se realizó tomografía computada de tórax en la que se encontró consolidación bilateral en parches con predominio en zonas declives (figura 2). Le fue practicada una broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar donde se evidenció mucosa friable en todos los concentraciones, sin lesiones endobronquiales ni compresiones extrínsecas. Estudio del líquido más del 20% de macrófagos cargados con hemosiderina, bacterias gramnegativas y diplococos



**Figura 2.** Tomografía axial computada de tórax en la que se observa consolidación bilateral en parches con predominio en zonas declives.

grampositivos. Se agregó al tratamiento ceftriaxona y levofloxacina.

Con el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa se realizó biopsia a cielo abierto. El posquirúrgico inmediato fue satisfactorio. El informe patológico describió hemorragia alveolar difusa acompañada de abundantes polimorfonucleares y vasculitis en capilares (figura 3).



**Figura 3.** Corte histológico de pulmón con vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso, edema endotelial e infiltración de la pared vascular por polimorfonucleares, hemorragia alveolar y trombosis.

Se estableció el diagnóstico de síndrome pulmón riñón con neumonía grave.

La determinación de complemento reveló C3 de 122 mg/dL (1.22 g/L) y C4 de 37 mg/dL (0.37 g/L). Los

anticuerpos antinucleares fueron <1:40, antiestreptolisina 120 U Todd, antiproteína 3 (c-ANCA) fue 1:20 (normal <1:40) con antimieloperoxidasa (p-ANCA) <1:10 (normal <1:40). Se realizó traqueotomía por ventilación asistida prolongada. Tras 11 días de estancia en la UCI hubo disminución franca de la hemoptisis, la liberación de la ventilación mecánica fue satisfactoria y se extubó. Toleró la nutrición enteral y requirió apoyo con inotrópicos y vasopresores. La diuresis se mantuvo estable, pero persistió la hematuria microscópica. La evolución radiológica fue satisfactoria. Se cambiaron los esteroides parenterales a enterales (prednisona 25 mg/día). A los tres días de egreso de la UCI se inició tratamiento con ciclofosfamida 2 mg/kg/día. A los cinco meses se realizaron de nuevo exámenes de inmunofluorescencia y anticuerpos, siendo positivo para p-ANCA y anticuerpos de membrana basal glomerular, se demostró en la inspirometría un defecto restrictivo leve. Se concluyó que se trataba de un síndrome de Goodpasture.

#### Caso II

Mujer de 42 años de edad con infección respiratoria superior con coriza, rinitis y congestión nasal. Dos días después se presentó en urgencias con disnea progresiva, fiebre de 38.5 °C y tos no productiva. Tiene antecedente de artritis reumatoide, diabetes mellitus 2, miomectomía, antrectomía con vagotomía por displasia y trastorno depresivo. Tres meses antes de su ingreso, estuvo hospitalizada por neumonía adquirida en la comunidad y egresó por mejoría clínica. Se hospitalizó en piso con una permanencia de 15 días; tuvo deterioro clínico considerable con datos clínicos y gasometrías de insuficiencia respiratoria tipo I. Ingresó a la UCI con hemoptisis, hipoxemia resistente al manejo con oxigenoterapia, inestabilidad hemodinámica importante e insuficiencia renal. A la exploración física se observó tensión arterial de 70/40, pulso 110/min. La determinación de gases arteriales respirando con bolsa de reservorio fue del 60%, mostró un pH 7.25, pO<sub>2</sub> 40, pCO<sub>2</sub> 60. La radiografía de tórax mostró infiltrado alveolar difuso y nódulos bilaterales (figura 4).

La paciente requirió intubación orotraqueal, apoyo ventilatorio mecánico realizando maniobras de reclutamiento alveolar y protección alveolares. Se realizó

tomografía computada de tórax donde se observaron nódulos y hemorragia alveolar (figura 5).



**Figura 4.** Radiografía anteroposterior en la que se observan infiltrados bilaterales alveolares y nódulos de predominio en el hemitórax derecho y en el campo medio izquierdo.



**Figura 5.** Tomografía computada de tórax con nódulos de 1 y 3 cm, encontrados en los lóbulos medios de ambos pulmones con infiltrados alveolares difusos en el contexto de hemorragia pulmonar.

Se colocó catéter arterial y catéter de Swan-Ganz; con tensión arterial (S/D/M), 95/60/70 mmHg, presión de la aurícula derecha 10 mmHg, tensiones arteriales pulmonares (S/D/M), 35/20/25 mmHg, presión de oclusión de la arteria pulmonar 18 mmHg, índice cardíaco 6.0 L/min. Otros análisis de sangre mostraron cuenta de leucocitos  $10,900/\text{mm}^3$  ( $10.9 \times$

$10^9/\text{L}$ ) con 21% de linfocitos, 57% polimorfonucleares, 9% bandas, 4% eosinófilos 9% hemoglobina de 7 g/dL, cuenta de plaquetas de  $157,000/\text{mm}^3$  ( $157 \times 10^9/\text{L}$ ). Glucosa de 423 mg/dL, nitrógeno ureico de 23 y creatinina plasmática de 2.3 mg/dL. Desde su ingreso a la UCI se iniciaron pulsos de metilprednisolona 1 g cada 24 horas, por sospecha de granulomatosis de Wegener. Se practicó broncoscopia con fibra óptica y lavado broncoalveolar que informó hemorragia alveolar, se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Candida cruzei*. La determinación de complemento reveló C3 de 140 mg/dL (1.38 g/dL) y C4 de 67 mg/dL (0.67 g/dL). Los anticuerpos anti-nucleares > 1:40, antiproteína 3 (c-ANCA) fue 1:70, antimieloperoxidasa (p-ANCA) > 1:60, los anticuerpos antimembrana basal glomerular fueron de <1.01. Se realizó diagnóstico de choque séptico, neumonía grave, SIRA primario, hemorragia alveolar difusa, insuficiencia renal aguda y enfermedad de Wegener. Se realizó biopsia pulmonar a cielo abierto. El informe histopatológico mostró vasculitis leucocitoclástica, infiltración de la pared por PMN, capilaritis, hemorragia alveolar difusa y neumonía obliterante organizada (figura 6).



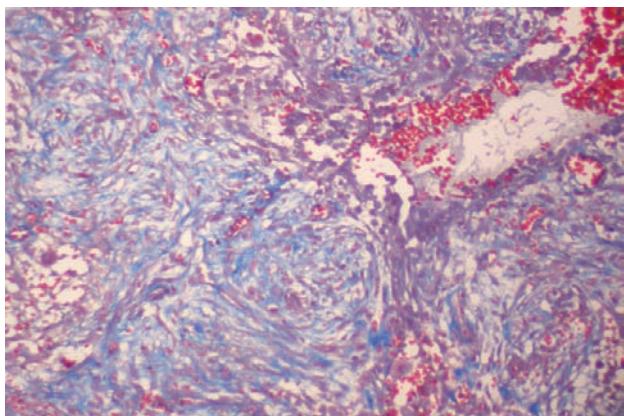
**Figura 6.** Corte de tejido pulmonar con vasculitis leucocitoclástica, capilaritis, hemorragia alveolar difusa y neumonía obliterante organizada.

La paciente mostró deterioro clínico considerable. Se cumplieron los criterios para la administración de

proteína C activada droquidroguen alfa (APACHE II de 25 puntos, trombocitopenia grave, disfunción de tres órganos) que se administró sin complicaciones. Después de 10 días la paciente mostró mejoría ventilatoria, hemodinámica y renal y egresó por mejoría clínica.

### Caso III

Hombre de 51 años de edad quien ingresó a urgencias por inicio relativamente abrupto de disnea, tos y hemoptisis. Entre sus antecedentes personales destaca que había sido tratado por un cuadro de cuatro meses de evolución de tos seca, fiebre vespertina (37.5 a 38.5 °C) disnea progresiva, astenia, anorexia, pérdida de peso y expectoración hemoptoica. Se le realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar la cual no fue diagnóstica. Manifestó púrpura en las extremidades inferiores. En su examen físico se encontró con 90/50, frecuencia respiratoria: 45 por minuto, pulso: 145 por minuto, la saturación de O<sub>2</sub> por pulsímetro era de 65%, taquipnea y estertores crepitantes bilaterales a la auscultación pulmonar, petequias generalizadas; resto de la exploración física normal. La figura 7 muestra una biopsia de los infiltrados observados en la radiografía de tórax.



**Figura 7.** Infiltrados alveolares múltiples bilaterales.

Se decidió su ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Los estudios de laboratorio revelaron urea de 69 mg/dL, creatinina 2.1 mg/dL, Hb 8.9 g/dL, VCM 99 mcm<sup>3</sup>, leucocitos 10,700/mm<sup>3</sup>, 75% neutrófilos, 4.2% eosinófilos, plaquetas 26,000/mm<sup>3</sup>, tiempo de protrombina 37.3% e INR 2.1. Ante la ausencia de mejoría con oxígeno a altas concentraciones, fue nece-

sario realizar intubación orotraqueal y conexión a un ventilador. Se realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, observándose incremento del color rojizo en aliquotas recogidas, se estableció diagnóstico de hemorragia alveolar. Los análisis microbiológicos de las muestras recogidas durante la broncoscopia fueron negativos tanto para cultivos bacterianos como para micobacterias. La biopsia transbronquial mostró tejido de parénquima pulmonar con hemorragia pulmonar y exudado fibrinoso intralveolar relacionados a infiltrados intersticiales por neutrófilos, siendo negativa para malignidad. No se observaron lesiones de vasculitis granulomatosa. Se inició tratamiento con dosis altas de corticoesteroide; metilprednisolona 500 mg cada 12 horas.

El paciente padeció deterioro renal en forma progresiva llegando a requerir hemodiálisis con ultrafiltración. Se realizó biopsia pulmonar a cielo abierto. Secundariamente padeció deterioro ventilatorio considerable con hipoxemia resistente a manejo avanzado de ventilación mecánica; sufrió una fistula broncopleural de alto gasto, se agregó disfunción hepática, padeció paro cardiorrespiratorio y falleció. El informe del corte histopatológico de pulmón reportó bronquiolitis obliterante con hemorragia aguda alveolar difusa y vasculitis leucocitoclástica. Se realizó diagnóstico *post mortem* de lupus eritematoso sistémico, ya que los anticuerpos antinucleares, anti-ADN y anti-Smith fueron positivos; se complicó con hemorragia alveolar difusa, insuficiencia renal, disfunción hepática y hematológica.

A continuación se revisan algunas precisiones sobre afecciones específicas que podrían ayudar al diagnóstico etiológico del síndrome de hemorragia alveolar difusa.

### REVISIÓN DE LA LITERATURA

#### Granulomatosis de Wegener

Descrita por primera vez en 1930, la enfermedad de Wegener es una vasculitis sistémica de origen desconocido que afecta los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.<sup>1</sup> Las lesiones inflamatorias típicas incluyen necrosis, formación de granulomas y vasculitis. La granulomatosis de Wegener “clásica” es una forma de vasculitis sistémica que afecta predo-

minantemente los aparatos respiratorios superior e inferior y en la mayoría de casos el riñón. Una forma limitada de la enfermedad, sin afectación renal y con hallazgos confinados al aparato respiratorio superior o los pulmones ocurre en aproximadamente 25% de pacientes. Sin embargo, aun sin el componente renal, la afectación de órganos como el pulmón y corazón, tubo digestivo o sistema nervioso central puede ser grave y poner en riesgo la vida. La mayoría de los pacientes con enfermedad generalizada no tratada o inadecuadamente tratada tienen una evolución rápida progresiva y mortal.<sup>7,8,9</sup>

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad rara que predomina en las edades medias de la vida y afecta preferentemente a los varones. La prevalencia en Estados Unidos es de tres por 100 mil habitantes. Los casos nuevos se registraron principalmente en primavera (34.5%) e invierno (29.8%), dato que para algunos apunta hacia una causa viral desencadenante.<sup>9,10</sup>

La histopatología constituye el pilar diagnóstico de la enfermedad, principalmente lo relacionado con las lesiones observadas en las biopsias transbronquiales y del aparato respiratorio superior, donde es evidente un afectación inflamatoria granulomatosa necrotizante y la vasculitis, aunado a la biopsia renal, donde se aprecia glomerulonefritis. En las arterias, venas y capilares se encuentra necrosis fibrinoide con infiltrado mixto polimorfonuclear y linfocitario. Se pueden apreciar granulomas en la pared vascular en 9% de los casos. El parénquima pulmonar tiene áreas de necrosis con bordes irregulares (aspecto geográfico), donde se observan microabscesos y una reacción inflamatoria extravascular inespecífica. Se informan además los siguientes hallazgos: infiltrado con eosinófilos, hemorragia alveolar (característica prominente en algunos pacientes, lo que confirma la ocurrencia de capilaritis), fibrosis intersticial, neumonitis por colesterol, neumonía lipídica y diversos cambios bronquiales como bronquiolitis necrotizante, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, granulomatosis broncocéntrica, bronquiolitis folicular y estenosis bronquial.<sup>3,8,9,11</sup>

Los pacientes inician su enfermedad con síntomas generales, consistentes en fiebre, anorexia y pérdida de peso. La fiebre la padecen 50% y pérdida de peso

mayor del 10%, en 35% de los casos. El aparato respiratorio inferior se compromete en 85% de los casos, según hallazgos histopatológicos. El espectro clínico va desde 34% con curso asintomático, hasta 17% que se considera grave con peligro para la vida. Los síntomas más comunes son tos, disnea, hemoptisis y dolor pleurítico. Las manifestaciones renales se padecen más tarde que las del aparato respiratorio. Consisten básicamente en hematuria, hipertensión arterial y edemas de diferentes grados. El 18% de los pacientes padecen afectación renal y de éstos 70% lo desarrollan en los primeros dos años.<sup>12</sup>

Los c-ANCA tienen un patrón clásico o citoplasmático con la inmunofluorescencia, reconocen a la PR3, una serin-proteinasa neutra de 29 kD y tienen una gran relación con la granulomatosis de Wegener, aunque también se ha descrito en forma muy ocasional en enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, poliangeitis microscópica y síndrome de Churg-Strauss. Los c-ANCA constituyen en la actualidad una prueba de bastante utilidad para apoyar el diagnóstico de granulomatosis de Wegener, siendo una prueba sensible (66%) y específica (98%).<sup>12</sup>

La radiografía de tórax en la granulomatosis de Wegener es básica. El hallazgo más importante son los nódulos entre 1 y 5 cm de diámetro que se encuentran en los lóbulos inferiores y medios de ambos pulmones. Hasta en 20% de los casos se aprecian derrames pleurales de diferente grado e infiltrados alveolares difusos en el contexto de una hemorragia alveolar difusa. En forma menos frecuente se encuentran las linfadenopatías tanto hiliares como mediastinales y patrones de afectación intersticial. La tomografía axial computada de tórax define mejor estos hallazgos radiográficos.<sup>12-13</sup>

Se debe realizar diagnóstico diferencial ante la sospecha de metástasis, neumonías o tuberculosis.

Los criterios para clasificar la enfermedad resultaron de comparar 85 pacientes con granulomatosis de Wegener con 722 controles con otras formas de vasculitis (cuadro 3).<sup>8</sup>

Para clasificar se requiere la presencia de al menos dos de los cuatro criterios, con lo cual se obtiene una sensibilidad del 88.2% y una especificidad del 92%. El curso de la granulomatosis de Wegener ha

**Cuadro 3.** Criterios diagnósticos de granulomatosis de Wegener

- Inflamación nasal u oral: úlceras orales dolorosas, rinorrea purulenta o sanguinolenta.
- Radiografía de tórax anormal: nódulos, infiltrados o cavitaciones.
- Sedimento urinario anormal: microhematuria (más de cinco glóbulos rojos por campo), cilindros hemáticos.
- Inflamación granulomatosa en biopsia: inflamación granulomatosa en pared vascular o en zona perivascular.

Leavitt RY, The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101-7.

mejorado con los esquemas de tratamiento basados en corticoesteroides y ciclofosfamida.<sup>8,14,15,16</sup>

**Lupus eritematoso sistémico**

Es la enfermedad de la colágena que más se relaciona con hemorragia alveolar difusa. La hemorragia alveolar difusa es una complicación que ocurre en la evolución tardía de la enfermedad. Es una causa inusual de insuficiencia respiratoria en la unidad de cuidados intensivos. La hemorragia alveolar difusa ocurre frecuentemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis.<sup>1</sup> En un estudio de cohortes esta complicación se estimó en 2 y 5.4%. La hemorragia alveolar difusa es mortal, ya que se informa una mortalidad del 23 al 92% y supervivencia > 50%.<sup>17</sup>

El espectro clínico va desde una forma rara, leve y crónica a un agudo y masivo sangrado que amenaza la vida.<sup>18,19</sup> Afecta mujeres jóvenes igual que la enfermedad sistémica. Los pacientes cursan con disnea, tos y algunas veces fiebre. En dos terceras partes de los casos el cuadro es agudo, menos de tres días. La hemoptisis ocurre en 50% de los pacientes y un pequeño número nunca la desarrolla. El diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica, infiltrados nuevos en la placa. La hipoxemia arterial es frecuente y profunda en la mitad de los pacientes que requieren ventilación mecánica, se observa un decremento en la hemoglobina sérica. La nefritis lúpica (afectación renal y LES) está usualmente presente, pero como una condición preexistente, más que una condición aguda, relacionada con la hemorragia alveolar. La afectación renal tiene una alta relación con la manifestación clínica del síndrome de hemorragia alveolar (93%). En la tercera parte de los casos los pacientes padecen una infección

viral o bacteriana aguda, sobre todo los que tienen tratamiento inmunosupresor. En estos pacientes es prudente descartar infecciones virales por citomegalovirus, herpes virus o bacterianas como *Legionella* y estafilococo.<sup>6,20</sup> 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 y cambios relacionados a macrófagos cargados con hemosiderina.

La vasculitis que antiguamente se creía rara en este tipo de pacientes y que ahora se describe como capillaritis, se informa en las series hasta en 80%, aunque no es específica de LES. Los estudios de inmunofluorescencia de tejido obtenido por biopsia pulmonar abierta o transbronquial prueban en la mayoría de los pacientes con LES, el depósito de complejos inmunitarios, especialmente IgG y otros anticuerpos, así como depósitos de C3 dentro de las paredes alveolares, el intersticio y las células endoteliales. Existen muchas similitudes entre la neumonitis lúpica y la hemorragia alveolar en pacientes con LES, por lo que se ha propuesto que ambas enfermedades tienen la misma forma clínica que se refleja en diferentes espectros, caracterizadas ambas por lesión a la unidad alvéolo-capilar. El tratamiento consiste en corticoesteroides, especialmente bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida. La plasmaféresis se ha empleado en algunos pacientes con resultados anecdóticos sin datos de supervivencia en comparación con el tratamiento inmunosupresor.<sup>1,21,22</sup>

**Artritis reumatoide**

En pacientes con artritis reumatoide, raramente se ha encontrado vasculitis pulmonar y hemorragia alveolar difusa. Los casos descritos son concomitantes con síndrome pulmón riñón y a seropositividad para ANCAs.<sup>23</sup>

**Polimiositis**

En esta enfermedad 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.<sup>1,24,25</sup>

### **Enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC)**

Los pacientes que exhiben EMTC y características de LES pueden padecer como complicación una hemorragia alveolar y se supone que los mecanismos inmunopatológicos causantes de la hemorragia alveolar son similares.<sup>1,24,26</sup>

### **Poliangeitis microscópica**

Es una vasculitis sistémica que se distingue por vasculitis leucocitoclástica que abarca múltiples aparatos y sistemas como el pulmón, riñón, piel y articulaciones, afectando los vasos pequeños y medianos. Se asocia con glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria; la lesión histopatológica ordinaria es una glomerulonefritis inmunitaria. Es una enfermedad con características propias, y por su afectación de vasos de mediano y pequeño calibre al contrario de la poliarteritis nodosa, compromete frecuentemente el pulmón, existe una fuerte relación entre los p-ANCA y esta enfermedad. Los ANCA están presentes en 50 a 90% de los pacientes. La frecuencia de capilaritis en poliangeitis microscópica no es clara, aunque hay informes de que hasta en 30% está presente. Los pacientes demuestran un patrón normal de inmunofluorescencia sin prueba de complejos inmunitarios circulantes. Es una enfermedad rara con una incidencia de 2.4 casos por millón. La hemorragia pulmonar ocurre en 30 a 50% de los pacientes y frecuentemente domina el cuadro, siendo la afección que conlleva más mortalidad. El tratamiento inmunsupresor con esteroides y ciclofosfamida ha mejorado la supervivencia hasta en 70% a 10 años.<sup>1,8,26</sup>

### **Síndrome de Goodpasture**

El síndrome de Goodpasture se distingue por la asociación de glomerulonefritis rápidamente progresiva con hemorragia pulmonar y anticuerpos contra la membrana basal glomerular y alveolar. La incidencia es de un caso por millón de habitantes/año, sin predominio de sexo y tiene distribución bimodal con pico a 30 y 60 años, aunque puede padecerse a cualquier edad. El antígeno es el NC1 de la cadena alfa3 del colágeno tipo IV de la membrana basal y la limitación del daño al glomérulo y alvéolo refleja su distribución tisular, casi ausente en el resto de parén-

quimas. No hay informes que definan la frecuencia de capilaritis pulmonar en el síndrome de Goodpasture; en los hallazgos patológicos se describe hemorragia aislada o asociada con membranas hialinas, engrosamiento intersticial con edema o bronquiolitis obliterante con neumonía en organización.<sup>1,3,4</sup> Los anticuerpos son mayormente de IgG y a la respuesta humoral se agregan efectores que involucran la inmunidad mediada por células B y T. El síndrome fue reproducido en animales y tiene predisposición genética por la identificación de alelos HLA en 86% de pacientes. Se le ha relacionado con lesión previa por hidrocarburos y en 30% se detectó ANCAs, aunque su presencia no fue aclarada. De curso clínico variable, tiene mal pronóstico si requiere tratamiento dialítico al inicio o la biopsia renal muestra alto porcentaje de glomérulos con semilunas epiteliales.<sup>1,26</sup>

La manifestación clínica típica ocurre en adultos jóvenes hombres, de los cuales la mayoría tiene signos y síntomas pulmonares consistentes en tos seca, hemoptisis y disnea progresiva, generalmente se relaciona con prueba de enfermedad renal, que se manifiesta con hematuria microscópica y concentraciones de creatinina altas. La hemoptisis es usualmente leve, algunas veces masiva, y es la causa más común de muerte en estos pacientes. Este grupo de pacientes corresponde al 60-80%, 40% sólo tiene 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.<sup>4</sup> El diagnóstico definitivo se basa en las características clínicas y en la documentación de anticuerpos circulantes o en tejido contra la membrana basal. Estos anticuerpos séricos son altamente sensibles (97%) y específicos (98%). La prueba de oro para el diagnóstico de este síndrome es la demostración de depósitos lineales de inmunoglobulinas dentro de las membranas basales alveolares y glomerulares. Estas inmunoglobulinas son del tipo IgG aunque se han informado IgA e IgM.<sup>27</sup>

El pronóstico del síndrome de Goodpasture ha mejorado en los últimos 30 años con el uso de plasmaféresis e inmunsupresión, así como con medidas de soporte como la hemodiálisis que contribuye a su reconocimiento temprano.

### Síndrome de Behçet

Es un síndrome descrito en 1937, consiste en estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales e iridociclitis, también incluye afectación de otros órganos como la piel, el aparato gástrico-intestinal, el corazón, el pulmón y el sistema nervioso.<sup>26</sup> Es una vasculitis con depósito de complejos inmunitarios en su patogénesis. La afectación pulmonar es rara, cuando se padece 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.<sup>23,24</sup> 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, rotura de aneurisma, infartos pulmonares o capilaritis pulmonar extensa. Los estudios de inmunofluorescencia revelan las paredes de las venas pequeñas y los capilares IgG, C3, C4 y complejos inmunitarios.

### Púrpura de Henoch-Schönlein

Es un síndrome de la infancia que se distingue por púrpura palpable, artralgias, dolor abdominal, sangrado gastrointestinal y afectación renal y pulmonar. La característica histopatológica corresponde a vasculitis generalizada de pequeños vasos con depósitos de complejos inmunitarios del tipo IgA. La afectación pulmonar es rara e incluye vasculitis con hemorragia alveolar difusa e infarto pulmonar.<sup>1,24</sup> Los esteroides son, por lo general, suficientes en el tratamiento de hemorragia alveolar difusa relacionada con púrpura.<sup>8</sup>

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de la hemorragia alveolar difusa con o sin capilaritis pulmonar incluyen disnea, incremento en la diferencia arterio-alveolar, hemoptisis, estertores crepitantes, anemia ferropénica y fiebre. La gravedad de la hipoxemia y disnea es variable especialmente en el estadio temprano. Los signos radiográficos en la fase aguda de hemorragia alveolar difusa se distinguen por infiltrados de ocupación alveolar de predominio perihiliar bilateral, que confluyen para configurar una imagen de consolidación completa del espacio aéreo; generalmente los ápices y la periferia

de los pulmones son respetados. Estas anomalías son indistinguibles del edema pulmonar e infecciones difusas. Después de dos o tres días del episodio agudo del sangrado, la sangre se deposita en los alvéolos y se reabsorbe por el intersticio, dando lugar a un patrón reticular, si el sangrado no recurre la radiografía de tórax se normaliza en una o dos semanas. En el caso I se encuentra la descripción detallada de hemorragia alveolar difusa como la que refiere la literatura.<sup>1-8</sup>

### DIAGNÓSTICO DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

En la aproximación diagnóstica del paciente con hemorragia alveolar difusa hay que seguir varios pasos, el primero es tener un alto grado de sospecha clínica (anemia, hemoptisis e infiltrados pulmonares de reciente aparición); el segundo es comprobar el diagnóstico clínico con broncoscopia, biopsia transbronquial y LBA, que acerca al diagnóstico etiológico sindromático. Es importante determinar la causa específica para establecer si se trata de una enfermedad pulmonar primaria (hemosiderosis pulmonar) o una sistémica (lupus eritematoso sistémico) que comprometa otros órganos de la economía siendo más frecuente el afectación renal, lo que se comprueba con ayuda de exámenes de inmunología y serología (figura 8).<sup>1-6</sup> El diagnóstico puede ser difícil, ya que los hallazgos clínicos no suelen ser constantes, en ocasiones falta uno o varios de los componentes del síndrome previamente descrito, confundiéndose

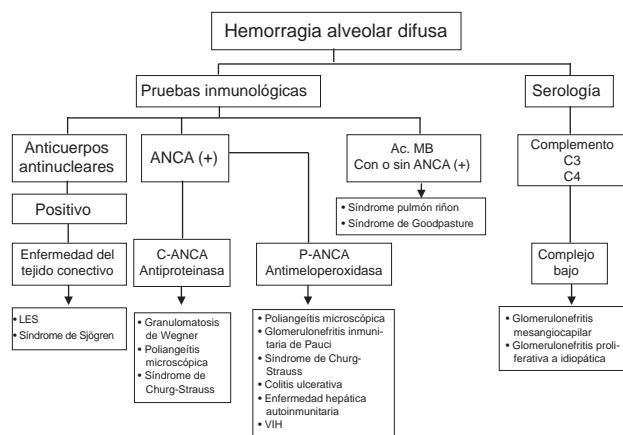


Figura 8. Diagrama de flujo de hemorragia alveolar difusa.

con otras enfermedades que potencialmente pueden ocupar el espacio aéreo. Las pruebas funcionales respiratorias son de utilidad limitada en el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, durante la fase aguda se prueba en los gases arteriales hipoxemia, 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 seguimiento de la hemorragia alveolar, ya que éste es uno de los pocos síndromes 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 se utiliza con mayor frecuencia en el ámbito de una unidad de cuidados intensivos y dentro del contexto de una insuficiencia respiratoria aguda con infiltrados alveolares difusos.<sup>1</sup> Otros estudios de laboratorio de gran importancia, que pueden permitir la realización de un diagnóstico específico de la enfermedad, incluyen el perfil inmunológico; principalmente la prueba de capilaritis pulmonar. Es útil la determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAS). Se distinguen dos tipos de ANCAS: un patrón citoplasmático que tiene anticuerpos contra la proteinasa 3 de los neutrófilos, los cuales son altamente sensibles y específicos para granulomatosis de Wegener, y un segundo patrón, el perinuclear que tiene anticuerpos contra la mieloperoxidasa de los neutrófilos, se ha relacionado con poliangeítis microscópica y con síndrome idiopático pulmón-riñón.<sup>3-5</sup> A pesar de las limitaciones de la prueba, hay estudios que sugieren que en situaciones especiales, en las que el paciente tenga una alta probabilidad de tener una enfermedad asociada a ANCAS, éstos 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, con frecuencia, inespecíficos.<sup>4,6</sup>

Otro papel importante de los cANCAS es en el seguimiento de la enfermedad de Wegener, ya que en los períodos de actividad se encuentra una positividad de los títulos hasta en 95% de los casos, comparado con 45% que permanecen positivos en los períodos de remisión.<sup>15</sup> La determinación serológica de marcadores

para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) es muy importante. Los ANCAS están presentes en 95% de los pacientes con enfermedad activa y títulos altos. Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena están presentes en 50-75% y son más específicos para el diagnóstico de LES; la combinación de éstos y las bajas concentraciones de complemento son diagnósticos en casi el 100% de los pacientes. Los pacientes con LES y hemorragia alveolar tienen una mayor incidencia de síndrome antifosfolípido que el resto de pacientes con LES.<sup>28,29</sup> El diagnóstico de síndrome de Goodpasture se facilita con los estudios de inmunofluorescencia en tejidos y la determinación sérica para anticuerpos antimembrana basal glomerular. La demostración de depósitos lineales de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal alveolar o glomerular es el estándar de oro para el diagnóstico de síndrome pulmón riñón secundarios a síndrome de Goodpasture. La biopsia renal es el procedimiento de elección.

En el enfoque diagnóstico de 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 del examen físico que permitan orientar hacia una causa específica.

## TRATAMIENTO

El síndrome de hemorragia alveolar difusa es una urgencia médica, cuyo tratamiento se debe iniciar antes de determinar el diagnóstico específico. Los objetivos del tratamiento en la hemorragia alveolar son: rápido control del sangrado y la prevención del daño renal irreversible, así como de otros órganos extrapulmonares. Alrededor del 40% de los pacientes con hemorragia alveolar difusa requieren ventilación mecánica.<sup>1,30</sup>

Los pilares del tratamiento son los corticosteroides, fármacos inmunosupresores, citotóxicos y la plasmaféresis en algunos casos. La aproximación terapéutica recomendada para el manejo de la hemorragia alveolar difusa activa de causa autoinmunitaria, en la que se ve comprometida la vida del paciente, se inicia con pulsos de metilprednisolona 1,000 mg/día durante tres días y continuar con 1-2 mg/kg/día. Ocionalmente, de

acuerdo con el criterio clínico se agrega ciclofosfamida, en especial cuando se sospecha lupus eritematoso sistémico (LES), granulomatosis de Wegener y poliangeitis microscópica, con el objetivo de prevenir daño renal. En la enfermedad de Wegener se sugiere iniciar con metilprednisolona 1,000 mg por día y ciclofosfamida de 3 a 5 mg/kg durante tres o cinco días y después de este periodo la dosis de corticoesteroides se reduce a 1 mg/kg/día y se continúa con ciclofosfamida 1.5 mg/kg/día. Para el LES se recomienda el mismo esquema que en la enfermedad de Wegener. La plasmaféresis no tiene utilidad en nefritis lúpica.<sup>4</sup>

Se debe evaluar la adición de plamaféresis, especialmente en el caso de enfermedad con anticuerpos antimembrana basal glomerular. Usualmente el tratamiento inmunosupresor incluye ciclofosfamida y corticoesteroide.

Jonson y sus colaboradores, en un estudio aleatorio prospectivo de 17 pacientes con síndrome de Goodpasture, compararon la inmunosupresión como monoterapia versus inmunosupresión más plasmaféresis. El segundo grupo tuvo mejor evolución en términos de la función renal.<sup>14,30</sup>

## DISCUSIÓN

Existe una amplia lista de enfermedades que se relacionan con hemorragia alveolar difusa y capilaritis pulmonar. El síndrome de hemorragia alveolar difusa es una enfermedad grave que pone en riesgo la vida. Su diagnóstico debe ser planteado en forma temprana para poder iniciar un adecuado tratamiento. La rareza de la hemorragia alveolar difusa hace que no la tengamos presente como diagnóstico probable. Siempre debe sospecharse hemorragia alveolar difusa ante un paciente que padece disnea súbita, nuevos infiltrados alveolares difusos, hemoptisis y anemia ferropénica. La hemoptisis puede ser de aparición tardía o no padecerse. Para el diagnóstico no se debe dudar en recurrir en la realización de fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, ya que es la prueba diagnóstica fundamental a realizar sin demora para comprobar la existencia de hemorragia alveolar difusa, así como para permitir la exclusión de otras enfermedades, como las de origen infeccioso. Es muy importante excluir una infección pulmonar y dar tratamiento para

infecciones oportunistas particularmente a los que se administran dosis altas de corticoesteroides solos o con inmunosupresores. La biopsia pulmonar debe realizarse cuando no se ha establecido un diagnóstico.

Los casos clínicos comunicados describen a tres pacientes con hemorragia alveolar difusa y capilaritis relacionados con trastornos vasculares sistémicos. Los tres pacientes padecieron los signos y síntomas de hemorragia alveolar difusa. En los tres pacientes se realizó fibrobroncoscopia como primera prueba diagnóstica para comprobar hemorragia alveolar difusa. El diagnóstico de capilaritis se realizó con biopsia pulmonar a cielo abierto, además, en los tres casos se informó una infiltración por polimorfonucleares y vasculitis leucocitoclástica. El tratamiento se inició con corticoesteroide a dosis altas y antimicrobianos de amplio espectro.

El uso de ciclofosfamida se utilizó en el caso I. Infortunadamente el caso III falleció. En los tres casos se estableció el diagnóstico de hemorragia alveolar difusa en forma temprana, así como capilaritis relacionada con una enfermedad vascular sistémica.

## REFERENCIAS

1. Cohen S. Diffuse pulmonary hemorrhage: evolutionary flaw or consequence of evolutionary progress? Am J Med Sci 2002; 323(3):130-9.
2. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 2004;25(3):583-92.
3. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. Curr Opin Rheumatol 2001;13(1):12-17.
4. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. Clin Chest Med 1996;110 (5): 1305-16.
5. O'Riordan A, Keogh JA, Watson A. Pulmonary renal syndrome due to anti-GBM and IgM C-ANCA disease requiring the use of novel therapeutic agents. Ren Fail 2005;27(6):791-4.
6. Travis WD. Pathology of pulmonary vasculitis. Semin Respir Crit Care 2004;25(5):475-82.
7. Albelda SM, Gefter WB, Epstein DM, Miller WT. Diffuse pulmonary hemorrhage: a review and classification. Radiology 1985;154(2):289-97.
8. Leavitt R.Y, Fauci AS, Bloch DA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33:1101-7.
9. Gal AA, Velasquez A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody in the absence of Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: implications for the surgical pathologist. Mod Pathol 2002;15(11):1236-7.
10. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of

- systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
11. Crotch MF, Hoffman GS, Yerg DE. The epidemiology of Wegener's granulomatosis: Estimates of five-year prevalence, annual mortality, and geographic distribution from population-based data source. *Arthritis Rheum* 1996;39:87-92.
  12. Walters MDS, Savage COS, Dillon MJ, Lockwood CM, Barratt TM. Antineutrophil cytoplasm antibody in crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-7.
  13. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, Huugen D, Hu P, Maeda N, Falk RJ, Jennette JC. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol* 2005;167(1):39-45.
  14. Nguyen T, Martin MK, Indrikovs AJ. Plasmapheresis for diffuse alveolar hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2005; 20(4):230-4.
  15. Paus Janssen ES, Cockcroft DW. A case report of Wegener granulomatosis treated only with corticosteroids for 30 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(1):82-85.
  16. Kalambokis G, Stefanou D, Arkoumani E, et al. Fulminant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following 2 d of treatment with hydroxyurea, interferon-[alpha] and oral cytarabine ocfosfate for chronic myelogenous leukemia. *Eur J Haematol* 2004;73(1):67-70.
  17. Nguyen VA, Gotwald T, Prior C, Obernoser G, Sepp N. Acute pulmonary edema, capillaritis and alveolar hemorrhage: pulmonary manifestations coexistent in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2005;14(7):557-60.
  18. Santos Ocampo AS, Mandell FU, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: Presentation and management. *Clin Chest Med* 2000;18:1083-90.
  19. Colby TV, Carrington CB. Interstitial lung disease. En: Thurlbeck WM, Churg AM, editors. *Pathology of the lung*. 2<sup>nd</sup> ed. Nueva York: Time, 1995;pp:589-737.
  20. Valente RM, Hall S, et al. Vasculitis y related disorders. In: Kelly WN, Ruddy S, editors. *Textbook of Rheumatology*. London: Saunders, 1997;pp:1099-10.
  21. Capdevila A, Irrazábal C. Respiratory failure due to lupus pneumonitis: case report and review of the literature. *Clin Pulm Med* 2003;10(3):136-42.
  22. Leatherman JW, Davies SF. Alveolar hemorrhage syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* 1984;63:343-61.
  23. Wiedeman HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of collagen vascular disease. *Clin Chest Med* 1989;10:621.
  24. Desderian SS, Tellis CJ, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1989;88:45-48.
  25. Langford CA, Sneller MC. New developments in the treatment of Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9(1):26-30.
  26. Diri E, Buscemi D, Nugent K. Churg-Strauss syndrome: diagnostic difficulties and pathogenesis. *Am J Med Sci* 2003;325(2):101-5.
  27. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: Analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine* 2005;84(2):115-28.
  28. Savige J, Dimech W, Fritzler M, Goeken J, Hagen E, Jennette J, et al. Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003;120:312-8.
  29. Travis WD, Colby TV. A clinic-pathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1999;14(R):112-25.
  30. Hernández ME, Lovrekovic G, Schears G, Helfer M, Friedman D, Stafford P, et al. Acute onset of Wegener's granulomatosis and diffuse alveolar hemorrhage treated successfully by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Crit Care Med* 2002;3(1):87-89.