

# Hemorragia alveolar asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y tiroiditis de Hashimoto

C. Rabec<sup>a</sup>, J. Barcat<sup>b</sup> y D. Rey<sup>a</sup>

<sup>a</sup>División de Neumología (Dra. M.C. de Salvo). Centro de Insuficiencia Respiratoria y Patología Respiratoria del Sueño. Hospital Tornu. Buenos Aires. Argentina.

<sup>b</sup>Sección de Anatomía Patológica. Centro de Insuficiencia Respiratoria y Patología Respiratoria del Sueño. Hospital Tornu. Buenos Aires. Argentina.

La hemorragia alveolar difusa (HAD) se caracteriza por la presencia de hemorragia difusa dentro de los espacios alveolares. Histopatológicamente puede clasificarse en tres grupos: por agresión inmunológica de membrana (“capilaritis”), por daño alveolar difuso (en el marco de un síndrome de distrés respiratorio agudo) o sin lesión alveolar o capilar. En los 2 primeros grupos, el compromiso pulmonar ocurre habitualmente en el marco de una enfermedad sistémica. En el último, el compromiso es por lo general exclusivamente pulmonar y se define como hemosisiderosis pulmonar.

Se presenta un caso de hemorragia pulmonar no vinculada a capilaritis ni a daño alveolar, asociado a enfermedad inflamatoria intestinal y tiroiditis de Hashimoto. El caso presenta un doble interés dado que, por un lado, esta asociación de entidades no está descrita en la bibliografía y, por otro, la presencia de hemorragia alveolar sin daño tisular evidente, en un contexto de enfermedades reconocidas como autoinmunes, puede ampliar el espectro a un nuevo mecanismo fisiopatológico de hemorragia alveolar.

**Palabras clave:** Hemorragia alveolar. Enfermedad inflamatoria intestinal. Tiroiditis autoinmune.

## Introducción

El síndrome de hemorragia alveolar difusa comprende a un grupo de entidades caracterizadas por hemorragia intraalveolar originada en los vasos pulmonares de pequeño calibre.

Su cuadro clínico se caracteriza por la aparición de disnea rápidamente progresiva y anemia usualmente ferropénica, aunque en los casos crónicos responde al patrón de anemia de trastornos crónicos. La radiografía simple demuestra la existencia de infiltrados alveolares

Alveolar hemorrhage associated with intestinal inflammatory disease and Hashimoto thyroiditis

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is characterized by diffuse bleeding into alveolar spaces. Three histopathological patterns may be seen: 1) pulmonary capillaritis due to immunological aggression to the membrane, 2) diffuse alveolar damage within the context of acute respiratory distress syndrome, and 3) and “bland” DAH without alveolar or capillary damage. In the first two groups, pulmonary damage usually occurs within the context of a systemic disease. In the last, injury is usually found only in the lung, an entity called pulmonary hemosiderosis.

We present a case of DAH with neither capillaritis nor diffuse alveolar damage in association with inflammatory bowel disease and Hashimoto thyroiditis. The case is interesting both because the association has not yet been described in the literature and because the presence of alveolar bleeding without evident tissue damage within the context of known autoimmune diseases may extend the field to include a new pathophysiological mechanism of pulmonary hemorrhage.

**Key words:** Alveolar hemorrhage. Inflammatory bowel disease. Autoimmune thyroiditis.

bilaterales de predominio bibasal, y la tomografía computarizada suele ofrecer imágenes de relleno alveolar, alveolitis en parche o síndrome intersticial dependiendo del estadio. El trastorno funcional más frecuente es de tipo restrictivo, y es característico en fase aguda un incremento del factor de transferencia de CO. En los casos de hemorragia alveolar reiterada, la evolución habitual es a la fibrosis.

Se presenta un caso de hemorragia alveolar no vinculada a capilaritis ni a daño alveolar, asociado a enfermedad inflamatoria intestinal y tiroiditis de Hashimoto. El caso presenta un doble interés dado que: a) esta reunión de entidades no está descrita en la bibliografía, y b) la asociación de hemorragia alveolar sin daño tisular evidente con enfermedades reconocidas como autoinmunes puede ampliar el espectro a un nuevo mecanismo fisiopatológico de hemorragia alveolar.

Correspondencia: Dr. C. Rabec.  
Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire. Centre Hospitalier et Universitaire de Dijon.  
2 Bd Marechal de Lattre de Tassigny, 21034 Dijon. France.  
Correo electrónico: claudio.rabec@chu-dijon.fr

Recibido: 17-10-2002; aceptado para su publicación: 07-1-2003.

Fig. 1. Radiografía de tórax donde se observan infiltrados intersticio-alveolares bibasales.

### Observación clínica

Mujer de 42 años, con antecedentes de colitis ulcerosa de 30 años de evolución, que había requerido colectomía y en tratamiento actual con sulfasalazina, y tiroiditis autoinmune de 3 años de evolución, que ingresó en el hospital por disnea e infiltrados intersticio-alveolares bilaterales de predominio basal. No refería fiebre, tos o hemoptisis. Manifestaba haber sufrido 3 episodios similares en los últimos 2 años acompañados de anemia ferropénica, que fueron diagnosticados de neumonías y tratados con antibióticos. En el momento del ingreso se encontraba hipoxémica (PaO<sub>2</sub> de 45 mmHg) y normocápnica (PaCO<sub>2</sub> de 36 mmHg). La tomografía computarizada de alta resolución permitió descubrir imágenes en “vidrio deslustrado” diseminadas, con predominio en los lóbulos inferiores. En el segmento posterior del lóbulo inferior izquierdo también se apreciaron imágenes reticulares indicativas de progresión a panalización. La analítica fue normal, salvo un valor de hemoglobina de 11,6 g/dl y leucocitosis de 17.900 (venía recibiendo tratamiento con 20 mg diarios de metilprednisolona) y una velocidad de sedimentación de 32 mm. La anemia fue caracterizada como de trastornos crónicos. La exploración funcional respiratoria objetivó una capacidad vital forzada (FVC) de 2,45l (63%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de 2,13 l (73%) y capacidad pulmonar total (TLC) del 75%. El factor de transferencia de CO (TLCO) fue del 30% y el cociente TLCO/volumen alveolar (TLCO/VA) del 61%.

Los estudios diagnósticos, que incluyeron lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial, no ofrecieron resultados concluyentes. Se decidió la realización de una biopsia a cielo abierto que puso de manifiesto una arquitectura alveolar con paredes engrosadas uniformemente por aumento del tejido conectivo, y el cambio más notable fue la presencia de numerosos macrófagos cargados con hemosiderina en la luz alveolar. La estructura de los vasos sanguíneos fue normal, sin evidencia de capilaritis. La inmunofluorescencia no demostró depósitos. El resultado fue compatible con hemosiderosis pulmonar (HP). Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), IgG e IgA y anti-MBG fueron negativos. La reacción del látex fue negativa, el test de Rose Regan objetivó un título a 16 (normal hasta 8). Los anticuerpos antinucleares (FAN), anti-ADN, anti-RO y anti-La fueron negativos. La calcemia y la calciuria de 24 h estuvieron en valores norma-

Fig. 2. Tomografía computarizada de tórax que pone de manifiesto imágenes en “vidrio deslustrado” diseminadas.

les. El ecocardiograma no evidenció alteraciones. Los anticuerpos antigliadina y antirreticulina resultaron negativos.

Se aumentó la dosis de esteroides a 1 mg/kg de metilprednisolona. En la evolución, sin evidencias de hemorragia activa y con valores de hemoglobina estables, se notó una mejoría progresiva de la PaO<sub>2</sub>, que llegó a 75 mmHg. No obstante, en la prueba de la caminata de 6 min se constató desaturación del 95 al 87%. Posteriormente apareció una oligoartritis simétrica de pequeñas articulaciones, además de eritema maculopapular generalizado (interpretado como toxidermia), y reapareció la diarrea sin proctorragia, por lo que se reinstuyó la sulfasalazina.

Cuatro meses después la paciente se presentó con exacerbación de la disnea y expectoración hemoptoica sin caída del hematocrito. Se solicitó nueva tomografía computarizada de tórax, que no objetivó cambios significativos.

Con posterioridad la paciente presentó episodios de hipoglucemia. La insulínemia basal fue normal, con insulínemia postestimulación aumentada (45 U). La angiografía por resonancia magnética nuclear de páncreas fue normal. Debido a que los anticuerpos antiglucagón resultaron positivos, se interpretó como hipoglucemia autoinmune y se reinstuyó la metilprednisolona, con buen control de las glucemias.

### Discusión

La hemorragia alveolar difusa (HAD) se define por la presencia de hemorragia difusa dentro de los espacios alveolares. El cuadro se caracteriza por disnea, caída del valor de hemoglobina y hemoptisis, con una radiografía de tórax donde se observan habitualmente infiltrados alveolares en parches. No obstante, el cuadro clínico no siempre es completo. Por ejemplo, la hemoptisis está ausente en un 33% de los pacientes<sup>1</sup>. Histopatológicamente puede clasificarse en tres grupos: *a*) por agresión inmunológica de membrana (“capilaritis”); *b*) por daño alveolar difuso (en el marco de un síndrome de distrés respiratorio agudo), o *c*) sin lesión alveolar o capilar. En este último caso, entre las causas pueden contarse la estenosis mitral, la enfermedad venooclusiva y las coagulopatías. En ausencia de las anteriores, el cuadro puede ser definido como una hemosiderosis pulmonar idiopática<sup>2,3</sup>. Desde el punto de vista sindrómico, la HAD puede clasi-

ficarse en tres grupos: *a*) asociada a enfermedad sistémica (lupus eritematoso sistémico, poliangeítis microscópica y, con menor frecuencia, Churg-Strauss, síndrome de Behçet, síndrome antifosfolípido o toxicidad por fármacos); *b*) asociada a enfermedad renal o síndrome renopulmonar (síndrome de Goodpasture, síndrome de Wegener), y *c*) HP aislada<sup>2</sup>.

En los 2 primeros casos, el mecanismo fisiopatológico de hemorragia alveolar responde a una capilaritis<sup>2</sup>. Con respecto a la HP idiopática, el mecanismo fisiopatológico no está esclarecido, aunque se sospecha un origen inmunológico: su cuadro clínico es similar al de otras enfermedades autoinmunes y en algunos casos la enfermedad responde al tratamiento inmunosupresor. Además se han descrito concentraciones de IgA e IgE aumentadas, anticuerpos antirreticulina y complejos inmunes circulantes<sup>4</sup>, así como un perfil citotóxico en el lavado broncoalveolar (disminución de la relación T4/T8), lo que iría en favor de la existencia de un antígeno no identificado<sup>5</sup>. Incluso se ha descrito el desarrollo de vasculitis sistémica varios años después del diagnóstico de hemosisiderosis<sup>6</sup>. No obstante, no se ha definido un marcador inmunológico de HP y en las biopsias no se han hallado inmunoglobulinas, complejos inmunes o depósito de complemento<sup>7</sup>.

La HP del adulto suele tener un curso recurrente, con episodios repetidos de hemorragia y depósitos de hierro libre en el tejido pulmonar, lo que explica la evolución a la fibrosis<sup>8</sup>.

El caso particular de nuestra paciente representa una verdadera encrucijada diagnóstica, ya que el diagnóstico histológico descartó una capilaritis y la paciente no presentaba ninguna de las enfermedades autoinmunes habitualmente asociadas a HAD. No obstante, la enfermedad se encuadra dentro de un contexto de enfermedades autoinmunes múltiples y de etiología desconocida (colitis ulcerosa, tiroiditis de Hashimoto, hipoglucemia autoinmune), lo que alejaría de ella el diagnóstico de hemosisiderosis idiopática aislada. Por último, la ausencia de ANCA y anticuerpos anti-MBG, y un perfil inmunológico normal permiten descartar los mecanismos autoinmunes conocidos como productores de hemorragia alveolar, por lo que el mecanismo fisiopatológico resulta incierto.

En la bibliografía hay casos de asociación de HP con otras entidades dentro de las cuales se encuentran la enfermedad celíaca<sup>5,9</sup>, la anemia hemolítica autoinmune<sup>10</sup>, la artritis reumatoide<sup>11</sup>, la gamapatía monoclonal IgA<sup>12</sup>, la alergia a proteínas de la leche<sup>13</sup>, la tirotoxicosis autoinmune<sup>3</sup> y el hipotiroidismo autoinmune<sup>7</sup>. Sin embargo, en nuestro conocimiento, éste es el primer caso comunicado de HP asociado a colitis ulcerosa y, más aún, a varias enfermedades autoinmunes. Una revisión detallada de las

manifestaciones pulmonares asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal incluyó, en orden de frecuencia: compromiso de la vía aérea (estenosis traqueal, bronquiectasias y bronquiolitis obliterante), enfermedad intersticial, nódulos necróticos parenquimatosos y serositis, no habiéndose descrito casos de hemorragia alveolar<sup>14,15</sup>.

El caso presentado podría ampliar el espectro a un nuevo mecanismo de hemorragia alveolar o a una nueva asociación de entidades. La potencial aparición de nuevos casos dejaría abierta la posibilidad de una revisión de la clasificación de esta entidad.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al Prof. Phillippe Camus, del Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire del Centre Hospitalier et Universitaire de Dijon (Francia), su opinión autorizada y preclara sobre el caso.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Travis W, Colby T, Lombard C. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1112-25.
2. Green R, Ruoss F, Kraft S, Berry G, Raffin T. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 1996;110:1305-16.
3. Bain S, Bryan L, Hawkins J. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and autoimmune thyrotoxicosis. *Resp Med* 1989;83:441-50.
4. Blanco A, Solís P, Gómez S, Valbuena C, Telleria J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:235-9.
5. Bouros D, Panagou P, Rokkas T, Siafakas N. Bronchoalveolar lavage findings in a young adult with idiopathic pulmonary hemosiderosis and coeliac disease. *Eur Resp J* 1994;7:1009-12.
6. Lesker B, Cambridge G, Du Bois R, Neild G. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: a form of microscopic polyarteritis? *Thorax* 1998;47:988-90.
7. Bouros D, Panagou P, Arseniou P, Siafakas N. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and autoimmune hypothyroidism: bronchoalveolar lavage findings after cimetidine treatment. *Resp Med* 1995;89:307-9.
8. DeGowin R, Sorensen L, Charleston D. Retention of radio iron in the lungs of a woman with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Ann Int Med* 1968;69:1213-20.
9. Wright P, Menzies I, Pounder R, Keeling P. Adult idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease. *Quart J Med* 1981;197:95-102.
10. Rafferty J, Cook M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis with autoimmune haemolytic anemia. *Br J Dis Chest* 1984;78:282-5.
11. Lemley D, Katz P. Rheumatoid like arthritis presenting as idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Rheumatol* 1986; 13:954-7.
12. Nomura S, Kanoh T. Association of idiopathic pulmonary hemosiderosis with IgA monoclonal gammopathy. *Thorax* 1987;42:696-7.
13. Morgan PG, Turner-Warwick M. Pulmonary haemosiderosis and pulmonary haemorrhage. *Br J Dis Chest* 1981;75:225-41.
14. Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal A, Colby T. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993;72:151-83.
15. Camus P, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Resp J* 2000;15:5-10.