

HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPATICA. DOS CASOS EN ADULTOS

J. TERAN SANTOS, F. ZURBANO GOÑI, R. AGÜERO BALBIN,
L. BORDERIAS CLAU, J. DURAN CANTOLLA, J.R. SAMPEDRO ALVAREZ,
J. VIERNA* y R. ONDIVIELA

Servicio de Neumología y Anatomía Patológica*.
Hospital Nacional Marqués de Valdecilla. Santander.

La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) es una enfermedad de etiología y patogenia desconocidas, caracterizada por episodios de hemorragias pulmonares de repetición, anemia ferropénica e insuficiencia respiratoria.

Presentamos dos casos de HPI en adultos, hombre y mujer, el primero vivo en la actualidad y la segunda que falleció tras seis años de seguimiento.

Se analizan el curso y características clínicas de la enfermedad, así como las diferentes técnicas etiopatogénicas y situación actual del tratamiento médico de esta enfermedad.

Arch Bronconeumol 1987; 23:196-199

Idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Report of two adult patients with this disease

Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a disease of unknown etiology and pathogenesis, and is characterized by recurrent pulmonary bleeding, iron deficiency anaemia and respiratory failure.

We report on two adult patients, one male and one female. The former is still alive while the latter died after six years follow up. The outcome and clinical features of the disease, its etiopathogenic implications and the current status of its medical treatment are discussed.

Introducción

La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) es una enfermedad de etiología y patogenia desconocidas, caracterizada por episodios de hemorragias de repetición, anemia ferropénica e insuficiencia respiratoria. Incide más frecuentemente en niños, generalmente de menos de 10 años, no apreciándose predilección por uno u otro sexo. Excepcionalmente aparece en adultos y es de incidencia doble en varones que en mujer¹. A pesar de la escasa incidencia familiar, pueden estar involucrados factores hereditarios^{2,3}.

El curso de la enfermedad evoluciona a brotes, con episodios asintomáticos, lo que que dificulta la evaluación de pautas terapéuticas.

Presentamos dos casos de HPI en adultos, hombre y mujer; el primero vive en la actualidad y la segunda falleció por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a hemorragia pulmonar masiva, tras seis años de seguimiento.

Observaciones clínicas

Caso 1: Varón de 59 años de edad, trabajador durante los últimos 22 años como embotellador de gas propano. Sin ante-

cedentes que destacar. Ingresó en nuestro servicio en diciembre de 1984 por cuadro de dos semanas de evolución de disnea de medianos esfuerzos y expectoración hemoptoica.

A la exploración se objetivó cianosis central y aumento del trabajo respiratorio, sin aumento de la presión venosa yugular. En la auscultación cardíaca, soplo protomesosistólico grado II/VI audible en todos los focos e irradiado a vasos del cuello, con 2.º R conservado. En la auscultación pulmonar estertores crepitantes finos en ambas bases. El abdomen era normal y las extremidades con acropaquias.

Los datos complementarios mostraron: Hb 12,7 g/dl; Hto 36,3%; VSG 10 a la primera hora, con recuento celular y fórmula leucocitaria normales. Sideremia de 26 g/dl. Capacidad total de fijación de hierro de 249 g/dl. Índice de saturación del 10%. El test de Coombs directo e indirecto fue negativo y las pruebas de coagulación normales. La gasometría arterial a su ingreso (FiO₂: 0,21) mostró pO₂ 47 mmHg, pCO₂ 30 mmHg, pH 7,40, EB -5 y DO₂(A-a) 70 mmHg. El resto de la analítica, incluida la determinación de anticuerpos antimembrana basal por inmunofluorescencia indirecta, fueron normales.

Las pruebas de función respiratoria, que se practicaron siete días después del episodio agudo, fueron normales. Los estudios bacteriológicos fueron negativos y la citología de esputo mostró un frotis constituido por neutrófilos, células epiteliales, hematies y macrófagos cargados de hierro.

La radiografía de tórax puso de manifiesto un patrón mixto alveolo-intersticial de preferente distribución en los dos tercios inferiores de ambos campos pulmonares. El ECG era compatible con la normalidad.

El paciente fue tratado en el momento de su admisión con oxigenoterapia a alto flujo, desapareciendo, en el plazo de 48 horas, la expectoración hemoptoica y el patrón radiológico alveolar. Durante su ingreso se practicó estudio ecocardiográfico que fue compatible con afectación valvular aórtica de gradiente ligero, confirmándose en el posterior estudio angiográfico. El

Recibido el 4-3-1986 y aceptado el 22-12-1986.



paciente fue intervenido quirúrgicamente, practicándosele triple pontaje aorto-coronario y tomándose, en el mismo acto, cuña pulmonar del lóbulo inferior izquierdo.

El estudio histopatológico mostraba abundantes macrófagos siderofágicos que ocupaban las luces bronquioloalveolares, con reacción fibrosa y sin evidenciarse lesiones granulomatosas necrotizantes ni depósitos de inmunoglobulinas.

El paciente en la actualidad permanece asintomático, persistiendo en los frotis de esputo macrófagos cargados de hemoderina.

Caso 2: Mujer de 71 años que ingresa por vez primera en agosto de 1978 por un cuadro de 24 horas de evolución de alteración del estado general, astenia marcada, sequedad de boca, picazón de garganta y tos con expectoración hemoptoica. Refería que dos años antes había sido diagnosticada de anemia por un cuadro de astenia y palidez progresiva, confirmada por un análisis sanguíneo, siendo tratada con un compuesto de hierro con lo que mejoró. Durante este período había requerido transfusión sanguínea en tres ocasiones.

La exploración física mostró una TA de 120/60; Fcc 80/m; T° 37°C. Presentaba buen estado general, marcada palidez de piel y mucosas. A la auscultación cardíaca soplo sistólico II/VI en FM que irradiaba a axila y cuello. En la auscultación pulmonar estertores crepitantes en ambas bases pulmonares, siendo el resto de la exploración física normal.

Los datos complementarios mostraron: Hto 28%; Hb 9 g/dl; VSG 68 a la primera hora; recuento y fórmula leucocitaria normales; plaquetas 270.000; sideremia 58 g/dl; I.S. 23%; reticulocitos 48%; estudio de coagulación normal. La bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas hepáticas, ionograma y creatinina, normales, excepto una LDH de 500 mU/ml. Elemental y sedimento de orina normales. El ECG en ritmo sinusal a 80/m con eje a 60°, descenso de ST con T invertida en D₂, D₃, aVF, V₅₋₆. La radiografía de tórax (fig. 1) mostró un índice cardiotorácico normal, el bronquio principal izquierdo con engrosamiento pleural izquierdo e imágenes algodonosas con broncograma aéreo en ambas bases. La gasometría arterial (FiO₂: 0,21) fue: pO₂ 45 mmHg, pCO₂ 36 mmHg, pH 7,42, SO₂ 81% y DO₂(A-a) mmHg. Las crioglobulinas, Latex, ANA, células LE, C₃, C₄, HbsAg, Coombs y estudio de autoinmunización eritrocitaria, fueron normales o negativos. Los estudios bacteriológicos y citológicos en esputo fueron normales o negativos. La sangre oculta en heces negativa. El aspirado medular mostró únicamente ferropenia. La broncofibroscopia mostró restos de sangre por todo el árbol bronquial. Un ecocardiograma fue normal.

Con el diagnóstico de sospecha de HPI se inició tratamiento con oxigenoterapia y un compuesto de hierro oral, mejorando notablemente. Una nueva radiografía de tórax, realizada a los cuatro días, mostró la desaparición del patrón alveolar, excepto en LID (fig. 2), y, diez días después, era normal, por lo que fue dada de alta hospitalaria. Las pruebas de función pulmonar, realizadas a los cuatro días de su ingreso fueron normales.

Durante los cinco años que hemos seguido su evolución, ha ingresado en nueve ocasiones por cuadros similares al descrito, presentando siempre anemia, insuficiencia respiratoria, patrón alveolar en la radiografía de tórax, sedimento urinario, creatinina sanguínea y pruebas reumáticas, negativas.

En agosto de 1979 presentó un episodio de artralgias y pérdida de fuerza en EESS que fue etiquetado de polimialgias reumáticas, cediendo con el tratamiento, no repitiéndose con posterioridad. En octubre de 1983 ingresó por un cuadro similar a los anteriores, con insuficiencia respiratoria aguda, de la que falleció a las pocas horas de su ingreso.

El examen anatomopatológico mostró unos pulmones de consistencia aumentada, hepatizados, de color rojo brillante y superficie en tensión, que pesaban 1.000 g el izquierdo y 1.500 g el derecho.

Microscópicamente se observaba conservación de la arquitectura pulmonar con engrosamiento de los tabiques por tejido fibroso y numerosos hemosiderófagos que se localizaban tanto en las luces alveolares como en los septos. Existían amplias zonas en las que los alveolos estaban ocupados por material hemático reciente. En el árbol vascular se observaba elastosis de las arte-

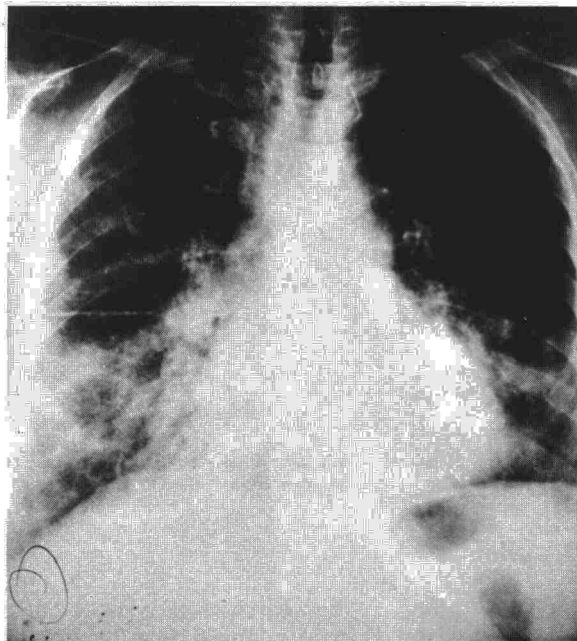


Fig. 1. Caso 2: Radiografía de tórax que muestra patrón alveolo-intersticial bilateral con líquido intercostural.

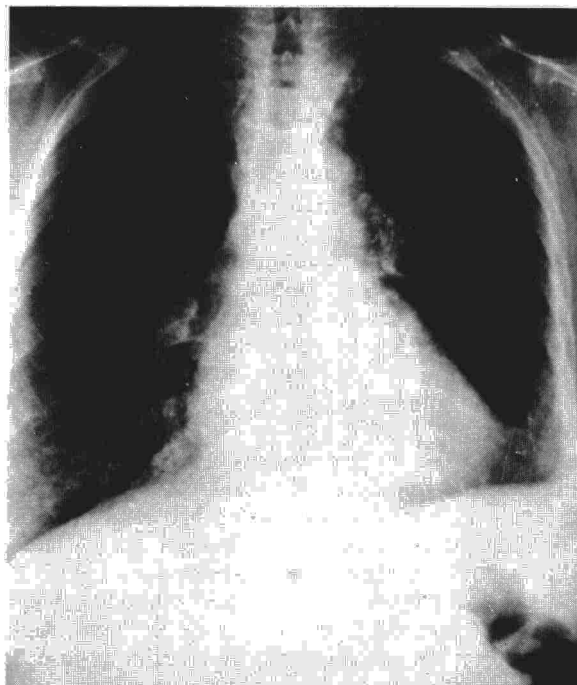


Fig. 2. Caso 2: Resolución parcial al cuarto día de ingreso.

riola y, tanto en ellas como en vasos de otros calibres, había reduplicación y fragmentación de las láminas elásticas. No existían imágenes de granulomas, vasculitis, necrosis u otros datos histológicos que sugirieran una etiología de la hemorragia. El estudio de inmunofluorescencia fue negativo y el microscopio electrónico no reveló alteraciones en las membranas basales alveolares ni del árbol vascular. El riñón no mostraba imágenes de cuadro nefrítico. La médula ósea mostraba pérdida de adipocitos y una prominente hiperplasia de la serie roja.



Fig. 3. Caso 2: Imagen de una arteriola con elastosis irregular de su pared y depósito secundario de hierro en sus fibras (Perls).

Discusión

La HPI afecta fundamentalmente a niños entre 1 y 7 años de edad y menos frecuentemente a adultos menores de 30 años, existiendo pocas referencias en pacientes de edad avanzada y relacionándose como excepcional a partir de los 60 años. Uno de nuestros casos tenía más de 60 años cuando presentó los primeros síntomas de su enfermedad, siendo además el de mayor edad registrado en la literatura revisada.

La etiología es desconocida, aunque se piensa en un mecanismo autoinmune que afecta de forma fundamental a las células del epitelio alveolar. Son muchas las teorías que se han propuesto para explicar la patogénesis de la enfermedad: alteración de mucopolisacáridos de las fibras elásticas; proliferación de capilares alveolares y conexiones varicosas entre la circulación pulmonar y bronquial; alteración de la permeabilidad del capilar pulmonar por reacción antígeno-anticuerpo^{4,5}.

También se ha implicado como causa de esta entidad a la inhalación de gases hidrocarbonados, si bien no se ha demostrado en las series más importantes y es poco probable que sea el factor etiológico de la HPI en los niños².

La histología de HPI es, por definición, inespecífica, observándose además de la hemorragia reciente en los casos estudiados durante la fase de reagudización clínica, lesiones degenerativas y regenerativas del epitelio alveolar, que se ponen de manifiesto por la pérdida de neumocitos tipo 1, aplanados, y por la hiperplasia de los neumocitos tipo 2.

Al evolucionar la enfermedad, aparece engrosamiento de los septos alveolares por depósitos de colágeno y se producen alteraciones de la pared de los vasos en relación con el tejido elástico y proliferación —elastosis— en las arterias y arteriolas, sobre las que secundariamente se deposita

hierro y calcio, lo que conduce finalmente a la proliferación fibrosa de la pared arterial y también a la producción de hipertensión arterial pulmonar (fig. 3).

Existen datos indirectos que sugieren un origen inmunológico para esta enfermedad, como es el efecto beneficioso que tiene en estos enfermos el tratamiento inmunosupresor, la semejanza que se observa entre las hemorragias alveolares de la HPI y las que se ven en pacientes con síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades autoinmunes⁶.

Estos datos, sin embargo, no son concluyentes y los intentos de demostrar depósitos de inmunoglobulinas en las membranas basales, han resultado negativos^{7,5}.

Las lesiones ultraestructurales son variadas e inconstantes. Mientras algunos autores describen membranas basales intactas^{5,7}, otros encuentran lesiones de engrosamiento, soluciones focales de continuidad o desdoblamiento^{8,9}.

El comienzo puede ser insidioso, con anemia, palidez, debilidad, letargia y, en ocasiones, tos seca. Otras veces el comienzo es agudo, con fiebre y hemoptosis.

La enfermedad evoluciona a brotes, con largos períodos de remisión, habiéndose descrito un promedio de vida de dos años y medio desde el comienzo de los síntomas. Nuestro segundo caso presentó 8-10 episodios agudos en los 8 años que duró su enfermedad.

Algunos autores reconocen la existencia de dos cuadros clínicos diferentes de HPI: el primero, episodios agudos recidivantes de hemorragia intraalveolar, pudiendo desarrollar una enfermedad pulmonar restrictiva con cor pulmonale y, una forma más insidiosa, con un curso más prolongado en la que únicamente hay esputos manchados de sangre. En la exploración física destaca la palidez, soplo cardíaco funcional, estertores pulmonares y, en ocasiones, hepatoesplenomegalia y adenopatías¹⁰⁻¹¹.

En un porcentaje escaso de enfermos se desarrolla una miocarditis, que se manifiesta por cardiomegalia y alteraciones electrocardiográficas; también se ha descrito algún caso asociado con artritis reumatoide, cuya aparición puede coincidir o no en el tiempo con el inicio de la enfermedad¹.

Nuestra paciente presentó un cuadro compatible con polimialgia reumática, asociación que no hemos encontrado descrita en la literatura revisada.

El diagnóstico de HPI se realiza a menudo por exclusión. La combinación de una historia clínica, datos patológicos compatibles más la exclusión de otros procesos que producen hemosiderosis pulmonar, permiten su diagnóstico. Los macrófagos cargados de hierro pueden ser identificados por la tinción de Perls en esputo o aspirado gástrico. El



procedimiento diagnóstico más directo es la biopsia pulmonar abierta.

La anemia ferropénica, sin datos de hemolisis, suele estar siempre presente, aunque puede ser no detectada cuando la hemorragia es pequeña y no deplecciona los depósitos de la médula ósea como ocurrió en nuestro primer paciente.

Los estudios ferroquinéticos han demostrado el rápido transporte plasmático de hierro, con un correspondiente incremento en el transporte de hierro eritroide, compatible con pérdida de sangre. Los estudios con cromo han demostrado una absorción aumentada sobre los campos pulmonares, incluso en períodos de quiescencia clínica¹².

Las manifestaciones radiológicas dependen en gran parte del número de episodios hemorrágicos que se hayan producido. La radiología de tórax puede ser normal en los primeros estadios o bien, mostrar opacidades acinosas confluentes con broncograma aéreo, simulando un edema agudo de pulmón. Las radiografías seriadas ponen de manifiesto la desaparición de la condensación acinosa en el segundo o tercer día, siendo sustituidas por un patrón reticular de distribución similar a la anterior.

Los ganglios hiliares pueden estar aumentados de tamaño y no aparecer líneas B de Kerley ni nódulos osificados, tan característicos de la estenosis mitral de larga duración^{1,10,11}. Las pruebas de función respiratoria muestran en la mayoría de los pacientes un trastorno de tipo restrictivo, con una disminución en la capacidad de difusión, aunque también se ha encontrado pacientes con un síndrome obstructivo y con función pulmonar normal¹³. Durante la recuperación clínica, los volúmenes pueden volver a la normalidad, manteniéndose alterada la difusión, que ha sido propuesta por algunos autores para el seguimiento de estos pacientes, como valor predictivo de la recidiva¹⁴.

Los corticoides pueden ser beneficiosos en los episodios de hemorragia activa, pero no está demostrada su eficacia como profilácticos. Se ha descrito también la utilidad de los inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida) y también se ha comunicado la posible eficacia de la plasmafé-

resis^{1,2,15}. No obstante, el tratamiento es fundamentalmente de mantenimiento, con suplementos de hierro oral.

BIBLIOGRAFIA

1. Konrad H, Soergel MD, Sheldon C Sommers. Idiopathic hemosiderosis and related syndromes. *Am J Med* 1962; 32:499-511.
2. Thael JF, Greip PR, Stubbs JE, Siegal CP. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Two cases in a family. *Mayo Clin Proc* 1978; 53:113-118.
3. Elder JL, Kirk GM, Smith WG. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and the Goodpasture syndrome. *Brit Med J* 1965; 2:1152-1155.
4. Hiatt RW, Aldestein ER, Malazun JF, Lukeng JN. Ultrastructure of the lung in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med* 1972; 42:822-829.
5. Irwin RS, Cottrell TS, Hsu KC, Griswoldand WR, Thomas HM. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. An electron microscopic and immunofluorescent study. *Chest* 1974; 65:41-45.
6. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes. Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* 1984; 63:343-361.
7. Donald K, Edwards R, Mac Evoy J. Alveolar capillary basement membrane lesions in Goodpasture's syndrome and idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med* 1975; 59:643-649.
8. Gonzalez Crussi F, Hull MT, Grosfeld JL. Idiopathic pulmonary hemosiderosis; evidence of capillary basement membrane abnormality. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:689-695.
9. Vracko R, Benditt EP. Capillary basal lamina. Its relationship to endothelial cell death and replacement. *J Cell Biol* 1970; 47:281-286.
10. Ognibene J, Johnson DE. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. *Arch Int Med* 1963; 111:503-510.
11. Bronson SM. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. Report of a case and review of the literature. *Am J Roentgenol* 1960; 83:260-273.
12. Donlan CH, Sroders ChH, Duffy FD. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Electron microscopic, immunofluorescent and iron kinetic studies. *Chest* 1975; 68:577-579.
13. Allue X, Wise MB, Beandry PH. Pulmonary function studies in idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:410-415.
14. Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, Hughes JMB. Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake. *N Engl J Med* 1976; 295:1391-1396.
15. Pozo Rodríguez F, Freire Campo JM, Gutiérrez Millet, Barbosa Ayucar C, Díaz de Atauri J, Martín Escribano P. Idiopathic pulmonary hemosiderosis treated by plasmapheresis. *Thorax* 1980; 35:399.