



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11250

17

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ESTUDIO CLINICO DE LA HEMOSIDEROSIS  
PULMONAR EN EL PACIENTE PEDIATRICO.  
REVISION DE LA LITERATURA.

**TRABAJO DE TESIS**  
QUE PRESENTA EL  
**DR. LUIS EDUARDO POLANIA FIERRO**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
**NEUMOLOGIA PEDIATRICA**



MEXICO, D. F.

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

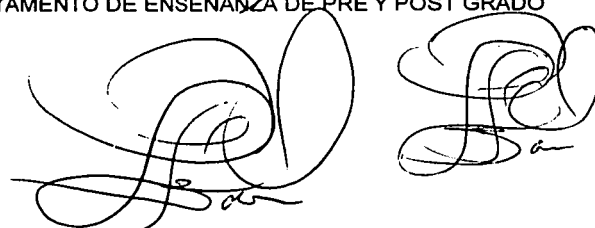
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTUDIO CLINICO DE LA HEMOSIDEROSIS PULMONAR EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO. REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

  
**DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

  
**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POST GRADO

  
**DR. LORENZO F. PÉREZ FERNÁNDEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA  
Y CIRUGÍA DE TÓRAX PEDIÁTRICA  
Y TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

  
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.



## **DEDICATORIA**

### **A MI ADORADA MADRE**

A quién admiraré siempre por su fortaleza y espíritu de triunfo y por que sin su apoyo no hubiera sido posible cumplir mis metas.

### **A MI PADRE**

Por que siempre ha sido un eje fundamental en mi vida y ejemplo de honestidad y rectitud.

### **A MI ESPOSA ANGELICA**

Por que sin su amor, apoyo y comprensión no hubiera sido posible culminar ésta etapa.

### **A MI HIJA MARIA JOSE**

Por ser lo máximo en mi vida.

### **A MIS HERMANOS**

Gloria Cecilia (Titiya), Jairo, Clara Inés, Gustavo, Ernesto y muy especialmente a Carlos Alberto, quien ha seguido muy de cerca mi vida.

### **A MIS PACIENTES**

Quienes han sido y serán siempre el principal aliciente para mi superación profesional.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A MIS MAESTROS**

**Dr. Lorenzo F. Pérez Fernández.**

**Por la oportunidad brindada, y a quien no solo le aprendí la mejor Neumología  
Pediátrica, si no también le aprendí de la "escuela de la vida".**

**Dr. Francisco Cuevas Schacht**

**Por sus constantes enseñanzas.**

**Dra. Adriana Alva Chaire**

**Por los conocimientos impartidos.**

### **A MIS COMPAÑEROS**

**Especialmente a Vicente, Vinko, Sergio y Paula, de quienes recibí siempre una  
amistad sincera y a quienes nunca olvidaré.**

### **A LAS SEÑORITAS ENFERMERAS "MIS JEFAS"**

**En especial a Irmitya y Anita, quienes participaron de manera constante en ésta  
etapa de mi formación profesional.**

## HEMOSIDEROSIS PULMONAR EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Polanía Fierro Luis\*, Pérez Fernández Lorenzo\*\*, Cuevas Schacht Francisco\*\*\*, Alva Chaire Adriana\*\*\*\*. Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

### Resumen.

**Objetivos:** Señalar los conocimientos médicos actuales sobre la hemosiderosis pulmonar en el paciente pediátrico, informados en la literatura médica en relación con la epidemiología y etiopatogenia, describir las características del cuadro clínico, procedimientos diagnósticos y lineamientos generales de tratamiento, así como curso clínico, pronóstico y resultados. Proporcionar al personal médico pediátrico un informe actualizado claro y completo sobre esta patología para su mejor entendimiento y mayor sensibilidad en el manejo de éstos pacientes. Difundir el concepto de "sospecha fundada" de la enfermedad y documentar al personal médico acerca de la existencia y gravedad de ésta patología..

**Diseño:** Revisión bibliográfica.

**Ubicación:** Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

**Material y Método:** Se procedió a recolectar información presente en los centros de documentación bibliográfica de los últimos 50 años y limitados a la edad pediátrica. Se reunió información de la literatura internacional y nacional publicada en los principales textos de Neumología Pediátrica, base de datos de internet (medline, lilacs, artemisa) y 50 artículos de revistas médicas especializadas. Los datos fueron organizados en función de definición, antecedente histórico, epidemiología, fisiopatogénia, cuadro clínico, diagnóstico y diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico.

**Discusión y Resultados:** De la búsqueda seleccionada se obtuvieron 175 referencias, de estas, se escogieron 50 que cumplieron con los objetivos de esta revisión. Según los autores este estudio concluye que la hemosiderosis pulmonar es una enfermedad grave que condiciona una gran gama de alteraciones pulmonares tanto clínicas como anatómicas y funcionales, con deterioro importante y progresivo por complicaciones irreversibles del tipo de la fibrosis pulmonar y muerte. Su etiopatogenia, aunque no está entendida por completo, tiene una base cada vez más contundente de carácter inmunológico. El concepto de "sospecha fundada de hemosiderosis pulmonar se establece con la presencia de signos y síntomas respiratorios de evolución crónica o recurrente caracterizados por tos, disnea y letargia con episodios de exacerbación de los síntomas acompañados o no de hemoptisis y el hallazgo simultáneo de anemia, infiltrados parenquimatosos difusos en las radiografías de tórax y macrófagos cargados de hemosiderina en el lavado bronquio alveolar y/o biopsia pulmonar. El curso clínico de la hemosiderosis pulmonar es extremadamente variable y muchos de los pacientes continúan presentando episodios de hemorragia pulmonar a pesar del tratamiento. La demostración de macrófagos alveolares cargados de hemosiderina constituye un importante hallazgo de laboratorio para el diagnóstico; estos pueden encontrarse en esputo o lavado gástrico, sin embargo, el método más confiable para recuperar estos macrófagos es por medio del lavado bronquio alveolar en el tiempo de la broncoscopia y/o la biopsia pulmonar. El tratamiento de la hemosiderosis pulmonar debe ser dirigido a la causa del trastorno patológico de base. El pronóstico continúa siendo sombrío a corto y mediano plazo, sin embargo la terapia agresiva combinada en base a esteroides e inmunosupresores ha incrementado la sobrevida de estos pacientes.

\* Residente de Neumología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* Cirujano de Tórax y profesor titular del curso de Neumología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\* Neumólogo Pediatra y Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría

\*\*\*\* Neumólogo Pediatra y médico adscrito al servicio de Neumología y Cirugía de Tórax. Instituto Nacional de Pediatría

## INDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y METODO	9
RESULTADOS	11
ANTECEDENTES HISTORICOS	14
PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGIA	15
ETIOLOGIA	16
ANATOMIA PATOLÓGICA	18
PATOGÉNESIS	19
MANIFESTACIONES CLINICAS	22
DIAGNOSTICO	24
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	29
TRATAMIENTO	30
CURSO Y PRONOSTICO	33
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	36
CITAS BIBLIOGRAFICAS	37

## INTRODUCCIÓN

Los padecimientos de las vías respiratorias continúan siendo hoy en día una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la edad pediátrica, de estos, la gran mayoría son diagnosticados y tratados en forma oportuna por el personal médico del primer nivel de atención médica, sin ofrecer mayores dificultades; sin embargo, existe un grupo heterogéneo de padecimientos de la vía respiratoria que por su baja frecuencia y rareza ocasionan controversias aún entre neumólogos especializados convirtiéndose en verdaderos retos diagnósticos.

Esta revisión se remontó hacia los finales del siglo 19, cuando Virchow informara la primera descripción patológica de un caso de hem siderosis pulmonar. Desde entonces a la actualidad múltiples informes de casos han despertado el interés de investigadores, y han generado importantes avances acerca del abordaje diagnóstico y terapéutico de esta enfermedad.

La hem siderosis pulmonar es una enfermedad de presentación grave y evolución generalmente crónica, dada su relativa infrecuencia, el diagnóstico de esta entidad no se hace en la mayoría de los casos en etapas tempranas de su evolución y su pronóstico en estas condiciones ha sido habitualmente fatal.

No existen en la literatura universal y nacional estudios clínicos controlados sobre hem siderosis pulmonar por las características ya mencionadas y la escasez de series grandes reportadas en la literatura pediátrica mundial; de tal forma, consideramos necesario realizar este estudio de revisión que presenta un abordaje clínico práctico de la hem siderosis pulmonar e informa de nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas que han mejorado el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes; por otro lado proporciona una imagen global del padecimiento que permite el planteamiento y desarrollo de estudios retrospectivos y prospectivos futuros, para el mejor entendimiento de la patología en nuestro medio.



## JUSTIFICACION

La escasa información en la literatura nacional y latinoamericana justifican este trabajo, sobre todo si se considera que se trata de una enfermedad poco frecuente cuya etiología y patogenia no es aun conocida por completo y cuyo pronóstico, frecuentemente malo para la vida es susceptible de mejorar en términos de calidad de vida, cuando el diagnóstico se establece de manera oportuna, y el tratamiento se particulariza de acuerdo a los cánones de tratamiento de tipo inmunológico.

## **OBJETIVOS**

**Revisar la literatura clásica y contemporánea, latinoamericana y universal acerca de la hemosiderosis pulmonar en el paciente pediátrico. Conocer el nivel de evidencia de las publicaciones informadas, y proporcionar al personal médico un informe actualizado, claro y completo sobre la hemosiderosis, para su mejor entendimiento y mayor sensibilidad en el manejo de estos pacientes.**

## MATERIAL Y MÉTODO

### DISEÑO.

#### Tipo de Estudio:

Revisión bibliográfica.

#### Propósito:

Revisar la literatura tradicional y actual acerca de la hem siderosis pulmonar en el paciente pediátrico y conocer el nivel de evidencia de las publicaciones informadas sobre esta patología.

#### Material objetivo

Todos los artículos reportados en la literatura mundial y nacional sobre hem siderosis pulmonar en niños en los últimos 50 años.

#### Material de Estudio

Todos los artículos sobre hem siderosis pulmonar de los últimos 50 años de texto completo impresos presentes en los sitios de recolección de la muestra.

#### Ubicación

Centro de Información y Documentación, Biblioteca – Hemeroteca del Instituto Nacional de Pediatría y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Base de datos de internet: Medline, Lilacs, Artemisa.

#### Criterios de Inclusión

Artículos sobre la hem siderosis pulmonar en pacientes de 0 a 18 años, en Inglés y Español, Texto Completo, últimos 100 años. Fuentes Electrónicas: Medline, Gategay como fuentes internacionales, Lilacs como fuente latinoamericana y Artemisa como fuente nacional. Fuentes Impresas: Index Medicus, Currents, Anuarios de Estadística de Salud, Textos de Neumología Pediátrica.

#### Criterios de Exclusión

Los artículos que se limiten a comentar el contenido de otros artículos y aquellos que no se encuentren en los centros de información y sitios de recolección de datos.

## MÉTODO

Se procedió a recoger la información presente en los centros de recolección de la fuente electrónica utilizando para la bibliografía internacional la base de datos de internet, Gategay y Medline, se introdujo como palabra clave "Pulmonary Hemosiderosis in children", limitando la búsqueda a los últimos 50 años, la edad de selección fue de 0 a 18 años, en idiomas inglés y luego español, y el área de estudios exclusivamente en humanos. De las referencias obtenidas se seleccionaron los artículos de texto completo presentes en las colecciones de los centros de recolección de datos. En cuanto a las publicaciones en Latinoamérica se consultó la base de datos Lilacs, siguiendo los mismos criterios de selección. Para la bibliografía nacional se consultó la base de datos Artemisa que recoge la información médica nacional desde 1970, introduciendo las palabras claves de hemosiderosis pulmonar en niños.

Se realizó la búsqueda de la información sobre hemosiderosis pulmonar en niños en los medios impresos Index Medicus, Currents, Anuarios de Estadísticas de Salud de la Secretaría de Salud y en los Textos de Neumología Pediátrica. El contenido de los artículos obtenidos fue organizado en función del nivel de evidencia y de acuerdo a definición, Antecedentes Históricos, Epidemiología, Etiología y Patogenia, Cuadro Clínico, Tratamiento y Pronóstico.

## RESULTADOS

De la búsqueda seleccionada se obtuvieron 175 referencias, todas ellas emanadas de la base de datos de internet en medline, en las fuentes de datos latino-americana y nacional (Lilacs y Artemisa) no se encontró ningún artículo acerca del tema. Se encontró un artículo de autores nacionales publicado en el boletín médico del hospital infantil de México en 1986 por Lepe-Zúñiga y cols. Se obtuvieron un total de 50 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión y los propósitos de esta revisión. La gran mayoría de artículos se encontraron impresos de texto completo en los centros bibliográficos y de obtención de datos, el resto de material fue solicitado a través de la red electrónica de Internet. Los artículos médicos especializados fueron agrupados para su estudio en función de epidemiología y prevalencia, etiopatogenia, cuadro clínico, tratamiento y pronóstico. De la información investigada la mayoría de artículos correspondieron al nivel 5 de evidencia tratándose generalmente de reportes de casos, series de casos u opiniones de expertos, 6 artículos correspondieron a un nivel de evidencia 4, se trata de estudios transversales analíticos, 4 artículos de nivel 3 de evidencia clasificados como estudios de casos y controles y 2 artículos de nivel 2 de evidencia que fueron estudios de cohorte; no se revisó ningún estudio de nivel 1 de evidencia debido a que no existen estudios clínicos controlados o meta-análisis reportados en la literatura acerca de la hemosiderosis pulmonar. (cuadro I)

CUADRO I. NIVELES DE EVIDENCIA.

<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>	<b>NUMERO DE ARTICULOS</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
I	0	0
II	2	1
III	3	6
IV	6	12
V	39	78
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Los resultados se expresaron en forma descriptiva, siguiendo el esquema de desarrollo propuesto en los objetivos y presentando las referencias bibliográficas correspondientes

Esta revisión y de acuerdo a los autores, define a la hemosiderosis pulmonar en el contexto de una enfermedad de evolución generalmente crónica con carácter episódico de recurrencias de la enfermedad y exacerbación de la sintomatología. La tríada clínica se establece con la presencia de hemoptisis, infiltrados difusos en las radiografías de tórax y anemia. el concepto de sospecha fundada de la hemosiderosis pulmonar se define tras la presencia de signos o síntomas

respiratorios de evolución crónica o recurrente caracterizados por los frecuentemente asociada a expectoración hemoptoica, disnea y dificultad respiratoria progresiva, con episodios de recurrencias acompañados o no de hemoptisis, y el hallazgo simultáneo de anemia, infiltrados parenquimatosos difusos en las radiografías de tórax y macrófagos cargados de hemosiderina en el aspirado del lavado bronquio alveolar y/o biopsia pulmonar. De esta manera se integra el diagnóstico de certeza en forma oportuna y se indica la terapéutica temprana adecuada.

En función de la epidemiología y prevalencia se revisaron seis artículos, coincidiendo los autores en el carácter infrecuente de la hemosiderosis pulmonar, y aunque la verdadera incidencia de la enfermedad es desconocida, informes de pacientes en poblaciones selectas estiman una tasa de incidencia de 0.23 a 1.23 casos por millón de habitantes para la hemosiderosis pulmonar idiopática, siendo ésta forma de la enfermedad la que prevalece en la edad pediátrica, usualmente en la primera década de la vida. Otras consideraciones recientes se mencionan en ésta revisión acerca de la epidemiología señalando la exposición a factores tóxicos ambientales como una posible causa de la enfermedad en familias genéticamente predispuestas; y más recientemente la asociación de *Stachibotrys atra*, un hongo toxigénico, con la génesis de la enfermedad en niños que viven en lugares con aguas contaminadas.

En 46 de los 50 artículos revisados se encontró la palabra etiopatogenia y desde los primeros informes revisados se hacen consideraciones importantes acerca del carácter inmunológico de la hemosiderosis pulmonar. De la forma primaria de la enfermedad, la hemosiderosis pulmonar idiopática es aquella en la cual no se encuentra ningún factor inmunológico intrínseco o extrínseco con el cual se pueda relacionar la génesis de la enfermedad, en tanto que en la hemosiderosis pulmonar secundaria siempre existe un factor patogénico demostrable. Estudios recientes han demostrado trastornos del sistema inmune en pacientes con diagnóstico de hemosiderosis pulmonar idiopática, con la participación de anticuerpos y de complejos inmunes, sugiriendo una etiología inmunológica en esta forma de la enfermedad con expresión clínica inicial a nivel pulmonar.

Con respecto al curso clínico y pronóstico, se revisaron 18 y 6 artículos respectivamente, coincidiendo los autores que aunque el curso clínico de la hemosiderosis pulmonar es extremadamente variable, por lo general es grave pudiendo condicionar una gran gama de alteraciones pulmonares tanto clínicas, anatómicas y funcionales, con deterioro importante y progresivo y complicaciones irreversibles del tipo de la fibrosis pulmonar y muerte. Su pronóstico aunque continúa siendo sombrío a corto plazo, se informa en esta revisión que reportes recientes revelan un incremento en la tasa de supervivencia de 2.5 años en reportes iniciales a 5 años en la actualidad, esto atribuido a las nuevas modalidades terapéuticas a largo plazo en base a esteroides e inmunosupresores.

En función de tratamiento se revisaron 10 artículos todos los cuales se trataron de reportes de casos. Aunque ha habido cambios importantes con respecto a la terapéutica de la hemosiderosis pulmonar, los autores recomiendan que éste siempre deberá ir dirigido al proceso patológico de base. Recientemente la terapéutica recomendada de elección, según los autores, la constituye la combinación de esteroides e inmunosupresores por periodos de tiempo prolongado, incrementando la sobrevida de éstos pacientes y disminuyendo los episodios de hemorragia pulmonar aguda.

## ANTECEDENTES HISTORICOS

La primera descripción patológica de la Hemosiderosis pulmonar fue reportada por Virchow en 1864. En 1918 Goodpasture reportó la asociación de hemosiderosis pulmonar y glomerulonefritis el cual fue llamado subsecuentemente síndrome de Goodpasture. Celen en 1931 documentó por primera vez la asociación de hallazgos clínicos con hemosiderosis pulmonar. El primer diagnóstico ante-mortem de hemosiderosis pulmonar idiopática fue reportado por Waldenstrom en 1944. En 1962, Heiner et. al. Describió 4 pacientes con una enfermedad que mejoró marcadamente con la eliminación de la leche de vaca de sus dietas. Posteriormente múltiples casos han sido reportados.<sup>3,4</sup>

La etiología de la Hemosiderosis pulmonar primaria idiopática continúa siendo motivo de controversia, sin embargo, estudios realizados sugieren una base inmunológica de la enfermedad por la mejoría importante de algunos pacientes que reciben terapia inmunosupresora<sup>6,7</sup>; más recientes estudios avalan éste probable mecanismo etiológico, sugiriendo que la hemorragia alveolar probablemente sea el inicio de un trastorno del sistema inmune que se desarrollará en un tiempo no determinado.<sup>8</sup>

En el pasado, la biopsia pulmonar y la demostración directa del sangrado en la periferia pulmonar, constituyó el *sinécuanon* para el diagnóstico. Actualmente la combinación del cuadro clínico, lavado bronquio alveolar, estudios paraclínicos y de imagen, pueden ser suficientes para establecer un firme diagnóstico.

El curso clínico de la Hemosiderosis pulmonar idiopática es extremadamente variable, y muchos de los pacientes continúan teniendo episodios de hemorragia pulmonar aún y a pesar del tratamiento médico<sup>3</sup>; sin embargo, con el mejor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad y con las nuevas medidas diagnósticas y terapéuticas, se ha logrado mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.<sup>3,9,10</sup>



## PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

La hemosiderosis pulmonar primaria es la forma de la enfermedad que prevalece en la edad pediátrica, y de sus variantes, la forma aislada ó idiopática predomina en ésta etapa de la vida.<sup>11</sup> En general la hemosiderosis pulmonar primaria ocurre en niños y adultos jóvenes, sin embargo también ha sido reportada en los extremos de la vida, las formas secundarias de la enfermedad prevalecen en la edad adulta. A menudo el diagnóstico ocurre entre el primero y el séptimo años de edad, pero el 15% de los pacientes son diagnosticados sobre los 16 años de vida siendo la frecuencia de presentación por arriba de los 10 años mayor en el sexo masculino con una relación 2:1. Las recurrencias entre familias han sido reportadas pero son raras.<sup>12</sup>

La hemosiderosis pulmonar idiopática puede encontrarse en cualquier edad desde el periodo neonatal hasta la vejez,<sup>9</sup> usualmente se presenta en la infancia o dentro de la primera década de la vida y la incidencia por sexos es igual. La verdadera incidencia de ambas formas de hemosiderosis primaria y secundaria es desconocida,<sup>11</sup> sin embargo han sido reportados estudios en poblaciones selectas con una incidencia estimada para la forma idiopática de 0.24<sup>16</sup> y 1.23 casos por millón.<sup>17</sup>

La probabilidad seria de morbilidad y aún mortalidad en niños con hemosiderosis pulmonar primaria, requiere de un diagnóstico temprano para el inicio de una terapéutica apropiada. El cuadro clínico de la hemosiderosis pulmonar primaria es extremadamente variable. Esta variabilidad, combinada con la relativa infrecuencia, algunas veces es causa de largos retrasos en el diagnóstico. Por consiguiente considerar la posibilidad diagnóstica en un cuadro clínico sugestivo es extremadamente importante.<sup>12</sup>

## ETIOLOGÍA

La Hemosiderosis Pulmonar puede ocurrir como una enfermedad primaria del pulmón o secundaria como complicación de enfermedad cardíaca o enfermedad vascular sistémica.<sup>11</sup> Tres variantes de Hemosiderosis Pulmonar primaria son reconocidas:

1. Hemosiderosis Pulmonar Idiopática.
2. Hemosiderosis Pulmonar asociada a alergia a las proteínas de la leche de vaca (síndrome de Heiner).
3. Hemosiderosis Pulmonar asociada con anticuerpos contra la membrana basal de el pulmón y riñón (síndrome de Goodpasture).

Tres (o posiblemente cuatro) variantes generales de Hemosiderosis Pulmonar secundaria son:

1. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada con falla ventricular, estenosis mitral, e hipertensión pulmonar.
2. Vasculitis generalizadas como aquellas asociadas con Lupus Eritematoso Sistémico y glomerulonefritis mediada por complejos inmunes.
3. Enfermedad hemorrágica generalizada, incluyendo síndrome purpúrico y coagulopatías asociadas con sepsis.
4. Un síndrome de Hemosiderosis Pulmonar asociado con otras enfermedades puede representar el cuarto grupo. Estas incluyen ingestión o exposición a drogas o productos químicos, pancreatitis, miocarditis, enfermedad vascular secundaria a diabetes mellitus y enfermedad inflamatoria vascular y probablemente dentro de ésta categoría se relacionan las vasculitis de pequeños vasos.<sup>12</sup>

*Cassimos et.al* (6) en el primer estudio epidemiológico de niños publicado sobre Hemosiderosis Pulmonar Idiopática en Grecia, hizo importantes observaciones en grupos de familias que vivían en granjas. Los autores sugirieron que la exposición crónica a pesticidas agrícolas pueden estar asociados con la enfermedad, más importantemente, sin embargo ellos también sugirieron que los factores tóxicos dentro y en los alrededores del hogar pueden causar la enfermedad en familias genéticamente predisuestas. Casos familiares han sido reportados con anterioridad,<sup>13,14</sup> y un estudio reciente encontró consanguinidad frecuente entre los pacientes afectados.<sup>9</sup>

Más recientemente *Stachybotrys atra* un hongo toxigénico ha sido implicado como potencial causa de hemorragia pulmonar/hemosiderosis en niños que viven en lugares con aguas contaminadas, éste interés, conllevó a una extensiva evaluación epidemiológica en una población de Cleveland, Ohio entre enero de 1993 y diciembre de 1994 en niños de la misma región geográfica que habían sido referidos por hemorragia pulmonar aguda. El resultado de ésta investigación sugirió como causa de la enfermedad la asociación de agua contaminada y el hongo *Stachybotrys atra*.<sup>15</sup>

La etiología de la hemosiderosis pulmonar primaria idiopática continúa siendo motivo de controversia, sin embargo estudios realizados sugieren una base inmunológica de la enfermedad por la respuesta favorable de algunos pacientes que reciben terapia inmunosupresora; <sup>6,7</sup> de igual manera estudios recientes soportan éste probable mecanismo etiológico, sugiriendo que probablemente la hemorragia alveolar sea el inicio de un trastorno del sistema inmune que se desarrollará en un tiempo no determinado. <sup>8</sup>

## ANATOMIA PATOLOGIA

La manifestación patológica característica de la hemosiderosis pulmonar es el hallazgo de macrófagos cargados de hemosiderina en el espacio alveolar e intersticial del parénquima pulmonar (ver figura 1). El examen macroscópico usualmente revela franca hemorragia intra-alveolar.<sup>1</sup>

Al examen microscópico los alvéolos están llenos de fagocitos y células descamativas y los septos alveolares pueden estar engrosados por infiltración de células inflamatorias. Áreas focales de consolidación es un hallazgo común por acumulación masiva de macrófagos cargados con hemosiderina, con obliteración de los espacios alveolares.<sup>12</sup> Otros hallazgos microscópicos incluyen hiperplasia de células alveolares epiteliales y degeneración epitelial, un gran número de macrófagos cargados de hemosiderina (sideroblastos), usualmente pueden ser identificados con varios grados de fibrosis intersticial y acúmulo de mastocitos, fibras de degeneración elástica y cambios vasculares de esclerosis también han sido descrito, como también perilinfangitis crónica y moderada hipertrofia de la capa muscular de arterias bronquiales. La morfología general característica del parénquima pulmonar usualmente permanece intacta en hemosiderosis.<sup>1</sup>

Detallados estudios ultra-estructurales han mostrado interrupción focal de la membrana basal en el capilar pulmonar, defecto que puede predisponer a hemorragia dentro del espacio alveolar.<sup>18,19</sup> La membrana basal del endotelio capilar puede mostrar engrosamiento focal sin evidencia de depósitos electrodensos en la membrana.<sup>20</sup> La colágena puede acumularse dentro de la membrana basal, aunque los fibroblastos son raramente vistos.<sup>21</sup> Estudios de inmunofluorescencia pulmonar revelan depósitos de fibrinógeno y fibrina en muchos casos, sin evidencia de inmunoglobulinas o complemento.<sup>22</sup>



FIG. 1. Microscopia de luz (H Y E) de una biopsia de pulmón que muestra nódulos consistentes en agregados de macrófagos cargados de hemosiderina dentro del alvéolo pulmonar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PATOGÉNESIS

La patogénesis de la hemosiderosis pulmonar no ha sido esclarecida por completo. Teorías tempranas incluyen defectos anatómicos de fibras elásticas, mucopolisacáridos ácidos anormales, hiperplasia de capilares alveolares y deterioro del control vasomotor, sin embargo, ninguna de éstas teorías han sido confirmadas. Se han informado numerosas series de pacientes con hemosiderosis pulmonar y hallazgos anormales del sistema inmune, sin embargo muchos pacientes con hemosiderosis pulmonar idiopática no tienen evidencia de ningún tipo de trastorno inmunológico.<sup>11</sup> La enfermedad es algunas veces asociada con alergia a diferentes proteínas de la leche de vaca,<sup>23</sup> sin embargo, muchos pacientes no presentan manifestaciones clínicas de alergia a la leche de vaca, ni tienen anticuerpos séricos a las proteínas de la leche de vaca. La autoinmunidad es bien aceptada en los factores etiológicos del síndrome de Goodpasture,<sup>24</sup> y pueden estar asociados la formación de complejos inmunes en otras formas.<sup>5</sup>

Las recurrencias entre familias de hemosiderosis pulmonar sugieren un factor genético en su patogénesis.<sup>13,14</sup> Otros estudios proponen la exposición a pesticidas agrícolas y a factores tóxicos ambientales como implicados en la génesis de la enfermedad en familias genéticamente predispuestas.<sup>6</sup> Estudios más recientes realizados en una comunidad de Cleveland, Ohio,<sup>15</sup> sugieren la asociación de aguas contaminadas con el hongo *Stachybotrys atra* en la etiología de la hemosiderosis pulmonar idiopática.

### MECANISMOS PATOGENICOS.

La hemosiderosis pulmonar puede ser clasificada en cuatro grupos de acuerdo a su mecanismo patogénico sospechado:

1. En el primer grupo no existe ninguna evidencia de mecanismo inmunológico (hemosiderosis pulmonar idiopática).
2. En el segundo grupo, anticuerpos contra estructuras anatómicas del pulmón o de otros órganos como el riñón, son un hallazgo característico (Síndrome de Goodpasture).
3. En el tercer grupo de enfermedades están involucrados depósitos de complejos inmunes en el suero de éstos pacientes o en órganos como pulmón o riñones (síndrome de Heiner, hemorragia pulmonar asociada con glomerulonefritis mediada por complejos inmunes).
4. Hemorragia pulmonar y glomerulonefritis asociada con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA).

**HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPATICA:** el mecanismo patogénico de la hemosiderosis pulmonar idiopática no ha sido bien entendido, pero algunas evidencias sugieren una base inmunopatológica de la enfermedad.<sup>25</sup> El término hemosiderosis pulmonar idiopática es usado cuando todas las causas de hemorragia alveolar pulmonar han sido excluidas.<sup>26,27</sup> Los hallazgos de

hemorragia pulmonar y deficiencia de hierro-anemia, constituyen las bases para el diagnóstico. La lesión primaria parece estar asociada a un daño del endotelio capilar y la membrana basal que pueden ser detectados por microscopía electrónica.<sup>12</sup> No han sido reportadas largas series de pacientes con hemosisiderosis pulmonar idiopática en la literatura médica en los últimos 10 años y reportes concernientes a su patogenia solo consisten en casos aislados; un estudio reciente realizado por *Nural Kiper. et al*<sup>9</sup> encontró que el 43% de los pacientes fueron producto de matrimonios consanguíneos, resultado similar a un estudio previo realizado por *Béckerman et al*<sup>13</sup> y *Matsoniotis. et al*<sup>14</sup> sugiriendo esto una posible predisposición genética en la etiología de la enfermedad.

Estudios epidemiológicos han sugerido la exposición a pesticidas agrícolas asociados con factores tóxicos como posible causa de la enfermedad en familias genéticamente predispuestas,<sup>6</sup> más recientemente una investigación epidemiológica realizada en una población de Cleveland, Ohio, sugirió como causa de la enfermedad la asociación de aguas contaminadas con el hongo *Stachibotrys atra*.<sup>15</sup>

**SÍNDROME DE GOODPASTURE:** la asociación de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis es conocida como síndrome de Goodpasture y fue reportada inicialmente en 1919 por Goodpasture en un paciente masculino de 18 años de edad, ocasionalmente ocurre en niños siendo la edad adulta la etapa de la vida más frecuente de presentación.<sup>28</sup> En 1965 *Duncan. et al*, identificaron anticuerpos antimembrana basal glomerular en pacientes con hemorragia pulmonar y glomerulonefritis. Actualmente el diagnóstico de síndrome de Goodpasture se realiza mediante la detección de anticuerpos séricos circulantes directos contra la membrana basal glomerular y depósitos lineales que se tiñen con inmunofluorescencia tanto en las paredes alveolares como también en el riñón. Estos depósitos consisten en inmunoglobulinas (IgG, IgM) y complemento entre el tabique alveolar y el pulmón. Los hallazgos renales son similares con depósitos en la membrana basal de IgA, IgG, IgM y complemento.<sup>29,30,31</sup>

La sintomatología clínica a menudo consiste en tos, hemoptisis y disnea, anemia y fiebre son síntomas comunes, pero son raras otras manifestaciones sistémicas. En algunos casos la hemorragia pulmonar es la manifestación inicial, seguida en un plazo de meses u ocasionalmente de años al involucro glomerular, en la mayoría de los casos ambos órganos son afectados simultáneamente. La radiografía de tórax revela parches o infiltrados alveolares difusos. Posterior a la hemorragia pulmonar ocurre regresión de éstos infiltrados apareciendo patrones intersticiales de tipo retículo nodular. Los pacientes con sintomatología pulmonar pero sin afección renal usualmente responden a la terapia esteroidea; sin embargo enfermos con glomerulonefritis son tratados con una combinación de plasmaféresis, corticoesteroides y citotóxicos. La tasa de supervivencia, a 2 años en todos los pacientes tratados, es del 50% aproximadamente (*Schwartz. et al*, 1994).<sup>32</sup>

**SÍNDROME DE HEINER:** la asociación de hemorragia pulmonar con hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca fue reportada inicialmente por Heiner y Sears en 1962, quienes describieron pacientes con neumopatía crónica, hemoptisis con macrófagos cargados de hemosiderina en lavado bronquio-alveolar o gástrico, deficiencia de hierro-anemia, cambios radiológicos difusos en las radiografías de tórax y múltiples anticuerpos séricos precipitantes contra las proteínas de la leche de vaca.<sup>24</sup> Estudios adicionales demostraron eosinofilia periférica con elevación impresionante de niveles de IgE, depósitos alveolares de IgG, IgA, y C3, complejos inmunes circulantes e hipersensibilidad tardía a proteínas de la leche de vaca.<sup>33,34</sup> Mas recientemente IgD específica para la leche de vaca se ha encontrado elevada. La sintomatología clínica puede ser variada, sin embargo múltiples síntomas de intolerancia a la leche de vaca están presentes; entre éstos se pueden encontrar: decrecimiento ponderal, vómitos, diarrea, sangrados gastrointestinales, rinitis y congestión nasofaríngea. Algunos pacientes con síndrome de Heiner presentan obstrucción crónica de vía aérea superior por hiperplasia adenotonsilar que puede condicionar cor-pulmonar. Esta sintomatología mejora en forma dramática después de eliminar las proteínas de la leche de vaca de éstos pacientes.<sup>35</sup>

Se describen al menos otros dos mecanismos patogénicos de hemosiderosis pulmonar difusa asociada con glomerulonefritis:

1. Hemorragia pulmonar asociada con glomerulonefritis mediada por complejos inmunes; ésta entidad se diferencia del síndrome de Goodpasture por la presencia de depósitos de inmunoglobulina identificados por inmunofluorescencia entre la membrana basal y el mesángio renal, y por la ausencia de anticuerpos antinucleares circulantes. Se describen en éste grupo otras formas secundarias de hemosiderosis pulmonar como la asociada a Lupus Eritematoso Sistémico, Púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad mixta del tejido conectivo y crioglobulinemia.<sup>36</sup>
2. Hemorragia pulmonar asociada con glomerulonefritis mediada por anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) sin presencia de anticuerpos anti-membrana basal o complejos inmunes; ejemplos característicos en éste grupo son: Granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica, síndrome de Churge Strauss y la clásica poliarteritis nodosa.<sup>36</sup>

Otras Formas secundarias de Hemosiderosis pulmonar han sido reportadas; en asociación con púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, microangiopatía y coagulopatía asociada a sepsis. Cardiopatía con enfermedad vascular pulmonar asociada, falla ventricular, estenosis mitral con obstrucción venosa pulmonar y posiblemente miocarditis. La hipertensión arterial pulmonar primaria o secundaria puede precipitar hemorragia pulmonar así como también ha sido descrita en la enfermedad celiaca.<sup>36,12</sup>

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La hemorragia difusa en el lecho vascular pulmonar, resulta en un llenado alveolar total que lleva a la frecuente triada de hemoptisis, infiltrados difusos en las radiografías de tórax y anemia.<sup>37</sup> Esta triada característica prevalece en niños mayores, pudiendo, no estar presente la hemoptisis en niños pequeños sobre todo en lactantes, por la imposibilidad que tienen para expectorar.

El cuadro clínico de la hemosiderosis pulmonar puede ser variable, la presentación episódica y recurrente de sintomatología respiratoria frecuentemente es la forma común de manifestación de la enfermedad, éstos síntomas pueden incluir polipnea, tos crónica, disnea, sibilancias, cianosis y disminución de la actividad física. Por otra parte, una presentación insidiosa con anemia, palidez, decaimiento y letargia, o una presentación fulminante con hemoptisis aguda e inestabilidad cardiovascular con síntomas de anemia por deficiencia de hierro, pueden ser el inicio de las manifestaciones clínicas; en éstos casos sangrados subclínicos usualmente han estado presentes por largos periodos de tiempo. Inmediatamente después de una hemorragia aguda,<sup>12</sup> la irritación de la sangre y la participación de células inflamatorias, resultan en edema, broncoespasmo con incremento de la secreción de moco y obstrucción al flujo aéreo; si la sintomatología es persistente y suficientemente severa pueden sobrevenir ataque al estado general con falla importante de incremento pondero-estatural.<sup>1,4</sup>

La hemoptisis es común en la hemosiderosis pulmonar, aunque ésta no siempre está presente especialmente en niños pequeños, aún en casos severos. El apropiado estudio de la hemoptisis requiere de un diagnostico preciso y de la localización exacta del sangrado. La hemoptisis debe ser diferenciada de la hematemesis, la cual se caracteriza por vómitos acompañados de sangre proveniente del tracto digestivo. También la hemoptisis deberá diferenciarse de la epistaxis en la cual la causa del sangrado se origina de la vía aérea superior. En la hemorragia alveolar el esputo es usualmente espeso y sanguinolento aunque algunas veces sólo estriás de sangre son observadas. En algunos casos la hemoptisis no es evidente,<sup>38</sup> y sólo en raras ocasiones es masiva.<sup>37,39</sup>

La anemia es muy frecuente en el cuadro clínico de la hemosiderosis pulmonar; solo raramente los pacientes tienen hemoglobina normal. Aunque la anemia es comúnmente encontrada en pacientes hospitalizados, la asociación de nuevos infiltrados alveolares y aunado a la caída inexplicable del hematocrito sugieren el diagnostico de hemosiderosis pulmonar, especialmente si está asociada con hemoptisis. La presencia de un hematocrito estable a pesar del incremento y progresión de los infiltrados pulmonares, sugieren fuertemente la hemosiderosis pulmonar como la causa de los infiltrados.<sup>37</sup>

Los episodios recurrentes de hemorragia pulmonar por varios años pueden causar signos de enfermedad respiratoria crónica estos incluyen disnea, hipocratismo digital e hipertensión arterial pulmonar. La hipertensión arterial



pulmonar <sup>40</sup> puede llevar eventualmente a muerte por falla cardíaca derecha, aunque esto es más frecuente en pacientes que mueren de una hemorragia incontrolable; <sup>41</sup> otros signos incluyen estertores crepitantes y roncantes, sibilancias y disminución de los ruidos respiratorios. El hígado y bazo están crecidos en el 20% de los casos. La fiebre ocurre en muchos pacientes con anemia por deficiencia de hierro. <sup>1</sup> La insuficiencia respiratoria y aún la falla respiratoria aguda que requieren ventilación mecánica pueden ser causadas por hemosiderosis pulmonar en casos de hemorragia alveolar masiva; <sup>42</sup> en éstas situaciones es probable sea confundida con infección, edema pulmonar cardiogénico o síndrome de dificultad respiratoria progresiva del adulto. <sup>37</sup>

Las formas secundarias de hemosiderosis pulmonar difieren de la forma idiopática en el hallazgo de sintomatología acompañante. Los niños con la forma asociada con alergia a las proteínas de la leche de vaca pueden presentar rinitis crónica, otitis media recurrente, tos crónica, sibilancias, laringotraqueitis, vómitos, diarrea, sangre oculta en heces y retardo en el crecimiento. Algunos pacientes presentan tardíamente hipertrofia adenotonsilar con obstrucción de vía aérea superior y cor pulmonare secundario. <sup>1</sup>

En el síndrome de Goodpasture's la hemoptisis puede preceder los síntomas de glomerulonefritis por semanas e incluso meses, y la hemorragia pulmonar puede ser aguda o crónica. Niños con anticuerpos antimembrana basal glomerular usualmente presentan sintomatología de enfermedad renal característica, sin involucro pulmonar.

La hemosiderosis pulmonar algunas veces ocurre con enfermedad vascular de la colágena o como una manifestación temprana de vasculitis sistémicas. Los cambios vasculares de poliarteritis pueden estar limitados al pulmón. La hemorragia pulmonar ha sido reportada en niños con Lupus Eritematoso Sistémico, artritis reumatoidea y granulomatosis de Wegener, y en un síndrome de meningitis crónica, poliartritis y linfadenitis. Pacientes graves con púrpura anafilactoide, púrpura trombocitopenica y anemia hemolítica microangiopática, también han sido descritos pacientes adultos con hemosiderosis pulmonar asociada con síndrome celiaco los cuales mostraron tener síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal por atrofia total de las vellosidades de la mucosa de intestino delgado, y que respondían bien a una dieta libre de gluten. Otros casos de hemosiderosis pulmonar han sido descritos en asociación con miocarditis con cardiomegalia e infiltrados inflamatorios del miocardio, en un menor número de casos se han asociado a hemosiderosis pulmonar úlceras corneales y diabetes mellitus; también han sido reportados pacientes con deficiencia pancreática exocrina asociada a hemorragia alveolar difusa. <sup>1</sup>

De tal forma, son un gran número de enfermedades que pueden estar asociadas a hemosiderosis pulmonar; un examen físico cuidadoso que incluya piel, ojos, sistemas respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario e inmunológico, pueden proveer invaluable información en el diagnóstico de hemosiderosis pulmonar en pacientes con infiltrados alveolares y hemoptisis.

## DIAGNOSTICO

Debido a la extrema variabilidad de manifestaciones clínicas presentes en la hemosiderosis pulmonar, la sospecha clínica temprana y el reconocimiento de signos y síntomas son esenciales para el diagnóstico oportuno; la importancia de éste se debe a que su retraso puede resultar en secuelas irreversibles del tipo de la fibrosis pulmonar e inclusive la muerte.

El concepto de "sospecha fundada de hemosiderosis pulmonar" se establece con la presencia de signos o síntomas respiratorios de evolución crónica o recurrente caracterizados por tos, disnea y letargia con episodios de exacerbación de los síntomas que pueden o no acompañarse de hemoptisis y el hallazgo simultáneo de anemia por deficiencia de hierro, infiltrados parenquimatosos difusos en las radiografías de tórax y macrófagos cargados de hemosiderina (hemosiderófagos) en el lavado bronquioalveolar y/o biopsia pulmonar.

En pacientes con sospecha fundada de hemosiderosis pulmonar algunas pruebas de laboratorio pueden ser de ayuda para establecer el diagnóstico e identificar enfermedades sistémicas asociadas. Estas incluyen biometría hemática completa con cuenta de reticulocitos, prueba de coombs, bilirrubinas, pruebas de función renal que incluyan examen microscópico de orina, urea y depuración de creatinina, perfil inmunológico completo, anticuerpos precipitantes a las proteínas de la leche de vaca, radiografías de tórax, pruebas de función pulmonar, tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear de pulmón y por último broncoscopia y biopsia de pulmón/riñón en casos necesarios.

Los pacientes con hemosiderosis pulmonar característicamente tienen anemia microcítica hipocromica con hierro sérico bajo, esto es debido a que el hierro es secuestrado por el macrófago alveolar y no está disponible para la síntesis de hemoglobina.<sup>1,43</sup> La concentración aumentada de bilirrubina indirecta, urobilinógeno y cuenta de reticulocitos, son algunas veces causadas por hemólisis leve,<sup>1</sup> y ésta última es variable dependiendo de la cantidad de hierro almacenado.<sup>4</sup> Algunos pacientes tienen una prueba de coombs directa positiva y otros crioglobulinas positivas. La eosinofilia sugiere hiperreactividad a la leche de vaca o quizá a un proceso autoinmune y ocurre aproximadamente en un 20% de los casos. Durante un sangrado agudo las heces usualmente contienen sangre oculta derivado del material deglutido posterior al aclaramiento del pulmón por el sistema mucociliar.

El examen microscópico de la orina como también pruebas serológicas de función renal pueden sugerir la evidencia de nefritis, esto puede ocurrir en el síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico y púrpura de Henoch- shonlein .

Los estudios inmunológicos iniciales pueden revelar incremento de todas las inmunoglobulinas séricas, pero en condiciones como la hemosiderosis asociada con hiperreactividad a las proteínas de la leche de vaca, niveles séricos de IgE pueden estar tan elevados excediendo las 2000 a 3000 UI/ml. Heiner reportó deficiencia de IgA e IgG en aproximadamente 15% de los pacientes con hemosiderosis <sup>24</sup> y demostró anticuerpos precipitantes contra las proteínas de la leche de vaca en asociación entre hemorragia pulmonar e hiperreactividad a las proteínas de la leche de vaca. *Boat et al* <sup>44</sup> demostraron anticuerpos contra isotipos de IgG, IgE e IgD en la misma enfermedad.

Anticuerpos séricos en contra de la membrana basal glomerular pueden ser consistentes con el síndrome de Goodpasture, anticuerpos séricos en contra del citoplasma de los neutrófilos, sugieren la presencia de granulomatosis de Wegener, anticuerpos antinucleares y niveles totales de complemento bajos se asocian frecuentemente con lupus eritematoso sistémico; la disminución en los niveles de C3 y CH50 son comúnmente observados en pacientes con enfermedad por complejos inmunes. <sup>1,43</sup>

Las manifestaciones radiológicas usualmente varían con la actividad de la enfermedad y el grado de cronicidad. Durante los episodios agudos, los infiltrados son usualmente alveolares y tienden a ser bilaterales, siendo frecuente el hallazgo de distensión pulmonar; <sup>4</sup> estudios longitudinales de pacientes con sangrados agudos revelan opacidades sugestivas de consolidación acinar inicial, con el desarrollo de un patrón reticular dos o tres días después del episodio agudo. <sup>1</sup> Los cambios tardíos se relacionan directamente con la eventualidad de nuevos episodios agudos y el aclaramiento de células rojas sanguíneas por parte del macrófago alveolar; de tal forma si no hay evidencia de nuevos sangrados las radiografías retornaran a la normalidad en un periodo de dos semanas; no así, en casos de persistir los episodios recurrentes de hemorragia pulmonar, infiltrados unilaterales en parches, patrón intersticial y densidades perihiliares son compatibles con el diagnóstico. Adenopatías hiliares y mediastinales también han sido descritas <sup>45</sup> (figuras 2 y 3). La cronicidad de los sangrados pulmonares condicionará un patrón intersticial generalizado, con el desarrollo de fibrosis pulmonar, a pesar de la remisión de los episodios de hemorragia; éste puede ser el patrón radiológico inicial en muchos niños en quienes el diagnóstico se realiza de manera tardía. La tomografía axial computada puede ser de ayuda para valorar la extensión de la hemorragia. La utilidad de la tomografía axial computada esta bien establecida en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. <sup>46,47</sup> *F.K. Cheah et al*, en 1993 encontraron hallazgos tomográficos similares en 6 pacientes con hemorragia pulmonar difusa, que aunque no son patognomónicos, pueden elevar la posibilidad diagnóstica. <sup>48</sup> La apariencia de la hemorragia pulmonar en la tomografía de alta resolución es similar a los hallazgos vistos en los adultos, con áreas de parches bilaterales en vidrio despulido, también son frecuentes zonas de opacidades dentro del parénquima pulmonar. <sup>49</sup> (figura 4)

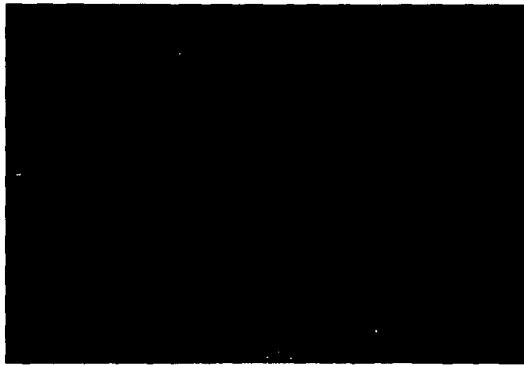


FIG. 2. Hemosiderosis pulmonar idiopática en un paciente masculino de 5 años de edad. Radiografía de tórax que muestra infiltrados difusos bibasales por hemorragia alveolar aguda.



FIG. 3. Acercamiento del hemitórax derecho de la radiografía de tórax que muestra un patrón reticulonodular en un paciente con historia de hemosiderosis pulmonar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



FIG. 4. Tomografía computada de alta resolución en un paciente masculino de 4 años de edad con hemosiderosis pulmonar idiopática. Obsérvese las imágenes con áreas de parches y vidrio despolido que evidencian hemorragias recientes.

La evaluación de la función pulmonar es importante para establecer la extensión del daño del órgano. En niños pequeños la saturación de oxígeno o el registro de gases arteriales pueden sugerir problemas de oxigenación o ventilación. En niños mayores pruebas de función pulmonar pueden demostrar patrones con componentes obstructivos o restrictivos.

Inmediatamente después de una hemorragia aguda, la irritación de las células sanguíneas e inflamatorias, resultan en edema, broncoespasmo, incremento de la secreción de moco y obstrucción al flujo aéreo. El intercambio de gases está reducido por éstas alteraciones así como la tensión arterial de oxígeno y la saturación de oxígeno. La retención de CO<sub>2</sub> no es usualmente observada en la hemorragia aguda. Las pruebas de función pulmonar demuestran disminución de la complianza y obstrucción al flujo aéreo. La capacidad de difusión de monóxido de carbono se incrementa posterior a un evento de sangrado, debido a la afinidad de éste con la hemoglobina secuestrada por el macrófago alveolar. En la ausencia de hemorragia aguda pero con cambios pulmonares progresivos, la capacidad de difusión se reduce y la espirometría revelará un patrón restrictivo.<sup>12</sup>

La demostración de macrófagos alveolares cargados de hemosiderina constituye un importante hallazgo de laboratorio para el diagnóstico de hemosiderosis pulmonar, éstos pueden ser encontrados en esputo o lavado gástrico; sin embargo, el método más confiable para recuperar éstos macrófagos es por medio del lavado bronquioalveolar al tiempo de la broncoscopia y/o biopsia pulmonar. Estudios realizados tanto en animales como en humanos han demostrado que el tiempo transcurrido entre el sangrado pulmonar y la aparición de hemosiderina

dentro del macrófago alveolar, es de dos a tres días.<sup>50</sup> La reacción utilizada para identificar hemosiderina dentro del macrófago alveolar es llamada reacción de Prussian. Aunque otros tipos de enfermedad pulmonar intersticial pueden acompañarse de hemosideróforos, el puntaje de éstos es siempre bajo (menor del 20%), a diferencia del porcentaje encontrado en el síndrome de hemorragia pulmonar difusa que es mayor a éste número (mayor del 20%).<sup>51</sup>

Aunque la combinación de un cuadro clínico característico, exámenes paraclínicos y la demostración de macrófagos alveolares cargados de hemosiderina, son altamente sugestivos para el diagnóstico, los hallazgos anatomopatológicos son de mucha utilidad. La biopsia pulmonar a cielo abierto además que proporciona información macroscópica del parénquima pulmonar, continúa siendo el método preferido para obtener tejido pulmonar. Las nuevas técnicas de toracoscopia video asistida son también de utilidad en casos necesarios.

En condiciones de sospecha de asociación de hemosiderosis pulmonar con enfermedad cardíaca, ésta evaluación debe incluir electrocardiograma, ecocardiograma y en casos selectivos cateterismo cardíaco.

La biopsia renal proporciona información necesaria considerando la extensión del involucro del órgano y también provee importantes datos acerca de la posible enfermedad de base.<sup>37</sup>

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnostico diferencial de la hemosiderosis pulmonar usualmente incluye neumonía infecciosa, fibrosis quística, neumonía por aspiración, tuberculosis pulmonar, bronquiectasias, septicemia, neoplasias pulmonares y otras causas poco frecuentes de enfermedad pulmonar intersticial en la edad pediátrica. La presencia de hemoptisis, anemia y enfermedad renal coexistente, sugiere fuertemente hemosiderosis pulmonar. Si la hematuria está presente, enfermedad vascular de la colágena, discrasia sanguínea o hemoglobinuria masiva secundaria a hemólisis pueden también ser consideradas.<sup>11,12</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemosiderosis pulmonar debe ser dirigido a la causa del trastorno patológico de base. Si la causa probable puede ser identificada deberá tratarse lo más pronto posible.

En casos de hemoptisis el tratamiento dependerá de dos factores: 1. la causa del trastorno patológico de base y 2. la extensión del sangrado. En la mayoría de los casos los episodios agudos de hemoptisis se resuelven de manera espontánea, sin requerir de maniobras invasivas. Cuando se logra identificar el trastorno patológico de base, el tratamiento específico será dirigido a la causa.

En casos de hemoptisis masiva ( $>8\text{ml/Kg}/24\text{ hs}$ ), medidas agresivas para conservar la vida deberán ser tomadas inmediatamente, manteniendo siempre un monitoreo estricto del ABC de la resucitación cardiopulmonar. El monitoreo de los gases arteriales deberá ser riguroso tratando de mantener oxemias adecuadas. Oxígeno, líquidos expansores de volumen, transfusiones sanguíneas y ventilación mecánica, podrán ser indicadas.<sup>5,11</sup> El uso intravenoso de vasopresina ha parecido ser efectivo para el control de la hemoptisis masiva, quizá por vasoconstricción de la vasculatura sistémica (Mosee y Williams, 1982; Noseworthy y Anderson, 1986), este tratamiento es una medida de estabilización mientras se establece una terapéutica definitiva.

En casos de sangrado enérgico el taponamiento endobronquial o intubación selectiva del pulmón sano pueden salvar la vida. Recientemente tubos de doble lumen se han usado como una medida terapéutica para ventilar el pulmón sano y taponar el pulmón enfermo. Una vez establecida la vía aérea, la aspiración es necesaria siendo cuidadosos de ocasionar trauma. La broncoscopia rígida podrá ser indicado dependiendo del caso tanto diagnóstica como terapéutica, se podrá localizar el sitio del sangrado y se mantendrá permeable la vía aérea. Los lavados bronquiales con solución salina y la colocación tópica de vasoconstrictores locales serán de ayuda. Ocasionalmente los sangrados masivos requieren taponamiento endoscópico y colocación de catéteres de balón. Si el sangrado persiste a pesar de las medidas tomadas, el paso siguiente será la embolización del vaso o vasos sangrantes. Posterior a esto la arteriografía bronquial selectiva podrá realizarse para conocer la magnitud y la distribución del sangrado.; la embolización detendrá el sangrado en el 90% de los casos. Si la embolización está contraindicada o la terapéutica falla, el paso a seguir será la resección quirúrgica del segmento o lóbulo afectado, ésta está indicada en casos de sangrados recurrentes que amenazan la vida o en casos de hemoptisis masiva incontrolable. Muy recientemente la terapia láser ha sido usada con éxito en adultos en casos de hemoptisis masiva, pudiendo constituir una terapéutica en el futuro en niños.

Inmediatamente después de controlar el cuadro agudo y establecer el diagnóstico, el tratamiento de mantenimiento se iniciará inmediatamente. Altas dosis de esteroides son el tratamiento de elección; prednisona vía oral (2-



5mg/kg/día), metilprednisolona (2mg/kg/día), hidrocortisona (8mg/kg/día) u hormona adrenocorticotropa endovenosa (10-25 UI/día), son recomendadas inicialmente, seguidas de una dosis de mantenimiento de prednisona vía oral de 1 a 2 mg/kg/día. Para la hemosiderosis pulmonar idiopática el uso de altas dosis de esteroides puede continuarse al menos 7 días después de haberse controlado la hemorragia aguda, seguido de una dosis de mantenimiento por varias semanas. El tratamiento con corticoesteroides a menudo es prolongado debido a las recurrencias de la enfermedad, y el régimen puede ser individualizado de acuerdo con la sintomatología clínica de cada paciente, la concentración de hemoglobina y el hallazgo en las radiografías de tórax. La terapia prolongada con bajas dosis de esteroides en pacientes con hemosiderosis pulmonar idiopática, disminuyó la severidad del curso de la enfermedad, previniendo las crisis agudas y prolongando la tasa de supervivencia.<sup>9</sup>

Si después de un tiempo de suspendido el tratamiento esteroideo; se presentan nuevos episodios de hemorragia pulmonar y el requerimiento de altas dosis de esteroides no logran un control adecuado de la sintomatología aunado a la aparición de efectos colaterales de estos, pueden ser indicadas otras formas de tratamiento como la medicación inmunosupresora con medicamentos como azatioprina, cloroquina o ciclofosfamida.<sup>12</sup>

La controversia continúa presentándose acerca de la utilidad de la terapia inmunosupresora crónica en el manejo de la hemosiderosis pulmonar. Estudios de series limitadas han revelado la importancia del uso del tratamiento inmunosupresor y esteroideo en altas dosis para el control de las exacerbaciones agudas de la enfermedad, sin embargo sin mejorar el pronóstico con la medicación crónica.<sup>52,10</sup>

El tratamiento médicos en el síndrome de Goodpasture es dirigido a disminuir los niveles séricos de anticuerpos circulantes en contra de la membrana basal glomerular y a la respuesta inflamatoria asociada a los depósitos de anticuerpos. Estudios de prueba longitudinales, no disponen de recomendaciones precisas de tratamiento. Protocolos de manejo consideran una combinación de esteroides, plasmaféresis y ciclofosfamida como quiera que sea dirigidos a reducir los niveles de anticuerpos en contra de la membrana basal glomerular y a preservar la función renal. La agresividad del tratamiento dependerá de la rapidez de progresión de la enfermedad, de la elevación de los títulos de anticuerpos y del potencial grado de reversibilidad de las lesiones renales. La plasmaféresis es ahora considerada ser esencial en el tratamiento inicial del síndrome de Goodpasture, teniendo una fuerte evidencia de la capacidad del plasma para disminuir los niveles de anticuerpos contra la membrana basal glomerular,<sup>53</sup> no se sabe sin embargo, si los cambios de plasma mejoran la morbi-mortalidad.

La ciclofosfamida frecuentemente es adicionada en el tratamiento del síndrome de Goodpasture, sin embargo, las dosis y duración no han sido bien determinadas por estudios clínicos. Esta puede indicarse en dosis diarias vía oral o intravenosa (2-3 mg/kg/día) o en pulsos mensuales endovenosos (0.75 a 1.0 g/m2.SC). La

principal ventaja de los pulsos intermitentes sobre las dosis diarias de ciclofosfamida, es la reducción teórica en la toxicidad vesical con las dosis intermitentes como también la reducción de la toxicidad hematológica acumulativa que proporcionan las exposiciones continuas. La principal desventaja de los pulsos endovenosos es la alta probabilidad del desarrollo de leucopenia menor de 2000 cel/mm<sup>2</sup>, 7 a 21 días después de la dosis. La nefrectomía bilateral puede conducir a la resolución de la hemorragia pulmonar en pacientes con síndrome de Goodpasture, sin embargo como la cirugía radical no está indicada en pacientes críticos, usualmente el tratamiento debe ser médico.<sup>37</sup>

El principal tratamiento para la hemosiderosis pulmonar asociada con alergia a las proteínas de la leche de vaca, es la supresión de ésta y de los productos lácteos.<sup>24</sup> Heiner ha tratado con éxito pacientes con hemosiderosis asociada con deficiencia de IgA con repetidas transfusiones de sangre y plasma. Los pacientes manifiestan una rápida mejoría de su sintomatología clínica sugiriendo esto que la inmunodeficiencia juega un papel importante en ésta forma de la enfermedad.<sup>4</sup>

Los agentes quelantes de hierro como la desferrioxamina, han sido usados en el tratamiento de la hemosiderosis pulmonar, con el objetivo de actuar sobre el hierro acumulado en le macrófago pulmonar; sin embargo es una terapia de valor limitado.<sup>11</sup> Niños con anemia crónica por deficiencia de hierro, deberán recibir suplementos de éste por vía enteral.

El tratamiento para la hemosiderosis pulmonar secundaria es usualmente la terapia usada para la enfermedad de base.

## CURSO Y PRONOSTICO

El curso clínico de la hemosiderosis pulmonar primaria es extremadamente variable, y muchos de los pacientes continúan presentando episodios de hemorragia pulmonar a pesar del tratamiento. La muerte puede sobrevenir repentinamente después de una hemorragia pulmonar aguda o producto de una insuficiencia pulmonar progresiva resultando en falla respiratoria crónica.

El seguimiento clínico incluye evaluaciones periódicas de crecimiento y desarrollo, saturación de oxígeno, hemogramas, radiografías de tórax y pruebas de función pulmonar. Tempranas y periódicas evaluaciones de la función renal son apropiadas; de igual manera estudios inmunológicos, incluyendo anticuerpos en contra del citoplasma de los neutrófilos, serán de utilidad por la eventualidad de que la hemorragia pulmonar sea la manifestación inicial de cualquier forma de vasculitis sistémica.<sup>26</sup> La evaluación por medio de lavado bronquioalveolar de la intensidad de la hemorragia pulmonar y/o la proporción de neutrófilos y eosinófilos presentes en el tracto respiratorio inferior, pueden ayudar en el monitoreo de la actividad de la enfermedad y la eficacia del tratamiento.<sup>10</sup>

Es difícil determinar el pronóstico de todos los síndromes de hemosiderosis pulmonar debido a la infrecuencia y a la variabilidad entre los casos. Las diferencias clínicas entre los casos están también relacionadas con el grado de daño pulmonar establecido en el momento del diagnóstico y el impacto de las formas inmunológicas asociadas de la enfermedad.

El foco de atención se centra en la hemosiderosis pulmonar idiopática de la cual se tiene un mejor entendimiento, curso y pronóstico. Iniciales reportes hechos por *Soergel y Sommers*<sup>25</sup> señalaron una sobrevida aproximada de 2.5 años después del inicio de los síntomas en 112 pacientes con hemosiderosis pulmonar idiopática en 1962, sin embargo en cerca de la mitad de los pacientes el diagnóstico se realizó post mortem. De estos, 68 pacientes en quienes el diagnóstico se hizo en vida solo 28 fueron tratados con esteroides. Los autores concluyeron que el uso de esteroides por cortos periodos de tiempo durante los episodios de sangrado, mejoran rápidamente la sintomatología e influyen en un mejor pronóstico; sin embargo esto no significa que altere a largo plazo el curso y el pronóstico de la enfermedad. En 1983 *Cassimos et al*<sup>6</sup> reportaron 30 niños a quienes observaron por un periodo de 5.1 años. En 18 niños que murieron (60%), la edad promedio de sobrevida fue de 2.8 años (rango de 3 meses a 10.5 años). En este estudio seis pacientes fueron tratados con terapia esteroidea intermitente, 20 con terapia continua y 4 no recibieron esteroides. Ninguno de los pacientes fueron tratados con inmunosupresores. Los autores concluyeron que las diferentes modalidades terapéuticas no mejoraron el pronóstico de la hemosiderosis pulmonar idiopática. *Kjellman et al*<sup>16</sup> revisaron 10 casos de niños suizos con hemosiderosis pulmonar idiopática. En este grupo de estudio, todos los pacientes recibieron esteroides y 3 pacientes también recibieron azatioprina. Ellos notificaron que la sintomatología y las radiografías de tórax mejoraron con la terapia inmunosupresora. *Ohga y*

*colaboradores* <sup>17</sup> reportaron una tasa de sobrevida de 5 años en 67.1% de sus pacientes, pero no hicieron referencia detallada del tratamiento. Recientemente *Saeed M et al* <sup>3</sup> reportaron una tasa de sobrevida de 5 años en el 86% de los casos, y concluyeron que la terapia inmunosupresora puede mejorar el pronóstico en la hem siderosis pulmonar idiopática. *Le Clainché et al* <sup>8</sup> en un estudio retrospectivo observacional prolongado de 15 niños con hem siderosis pulmonar idiopática, relacionaron la presencia de anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y otros autoanticuerpos como factores para un mal pronóstico en niños con hem siderosis pulmonar idiopática.

Mientras unos estudios muestran que los esteroides pueden ser de ayuda en el control de la sintomatología aguda en niños con hem siderosis pulmonar idiopática, su papel en el control de la enfermedad a largo plazo aún permanece controversial. Por otra parte, experiencias publicadas con diferentes tipos de inmunosupresores son limitadas y confinadas a reportes de casos. Debido a la infrecuencia y extrema variabilidad en el curso clínico de la hem siderosis pulmonar idiopática, no existen estudios clínicos de peso para aseverar la importancia de las diferentes modalidades de tratamiento.

## DISCUSIÓN

En patologías tan infrecuentes, es complicado realizar estudios clínicos controlados precisamente por la escasa cantidad de casos informados. Nuestra revisión bibliográfica presenta un bajo nivel de evidencia debido a que la mayoría de artículos son informes de opiniones de expertos, reportes de series de casos y estudios transversales analíticos; no obstante este tipo de estudios en entidades característicamente infrecuentes pueden constituir el único nivel de evidencia necesario para el conocimiento, abordaje y manejo de este tipo de enfermedades.

No existen en la literatura nacional informes acerca de la hemosiderosis pulmonar. En el Instituto Nacional de Pediatría, centro hospitalario pediátrico del tercer nivel de asistencia, no se han realizado estudios de investigación previos sobre esta patología y no se tiene ningún dato epidemiológico local. En el servicio de neumología y cirugía de tórax durante los últimos dos años se atendieron dos casos con diagnóstico de hemosiderosis pulmonar, el primero, un paciente masculino de 8 años de edad con hemosiderosis pulmonar idiopática sin evidencia de trastornos del sistema inmunológico, y el segundo una paciente femenina de 15 años de edad con hemosiderosis pulmonar y glomerulonefritis proliferativa asociada a patología autoinmune inespecífica; ambos pacientes reciben tratamiento prolongado en base a esteroides e inmunosupresores sin recidiva de la enfermedad hasta el momento actual.

En la práctica médica, con alguna frecuencia nos enfrentamos a casos de difícil diagnóstico, y que generalmente han sido motivo de discusiones médicas y controversias en otros hospitales algunas veces locales y en otras ocasiones de diferentes regiones del país; la hemosiderosis pulmonar es un tipo de enfermedad que con frecuencia presenta serias dificultades diagnósticas que confunden al clínico, retrasando las medidas terapéuticas necesarias y empeorando el pronóstico de estos pacientes. De tal forma esta revisión aclara el panorama de una patología poco conocida pero presente en la edad pediátrica, y que requiere de conocer más a fondo su comportamiento y prevalencia en nuestra población pediátrica.

A finales del siglo antepasado cuando se hicieran los primeros acercamientos acerca de la existencia de la hemosiderosis pulmonar, muy poco se sabía acerca de esta patología y su pronóstico era realmente incierto; sin embargo en nuestro tiempo actual se ha avanzado notablemente a este respecto debido a nuevas técnicas diagnósticas y modalidades terapéuticas que dilucidan un mejor futuro para estos pacientes.

## CONCLUSIONES

La hemosiderosis pulmonar continúa siendo una patología infrecuente en la población mundial, y no se cuenta hasta el momento con cifras estadísticas acerca de la prevalencia e incidencia de la enfermedad tanto mundial como en nuestro medio. Este estudio de investigación revisó 50 artículos sobre hemosiderosis pulmonar siendo los reportes de casos los informes mas encontrados en la literatura. Según los autores podemos concluir que la hemosiderosis pulmonar es una enfermedad grave, de curso crónico, que condiciona alteraciones pulmonares severas y complicaciones irreversibles del tipo de la fibrosis pulmonar Y muerte. La sospecha fundada de la enfermedad se establece con la triada característica de hemoptisis, anemia e infiltrados parenquimatosos difusos en las radiografías de tórax. Esta enfermedad plantea ocasionalmente verdaderos problemas de diagnóstico que no permiten un tratamiento oportuno ni el control adecuado de factores de riesgo que empeoran la sobrevida de éstos pacientes. No han sido reportadas en la literatura grandes series sobre hemosiderosis pulmonar idiopática en los últimos 10 años, sin embargo a pesar de lo controversial que continúa siendo el manejo médico, y a la extrema variabilidad en el curso clínico de la enfermedad, el tratamiento agresivo combinado en base a esteroides e inmunosupresores, han incrementado el pronóstico y la sobrevida de estos pacientes.

## CITAS BIBLIOGRAFICAS

1. Levy J, Wilmott R. Pulmonary Hemosiderosis. In: Hillman B. Pediatric respiratory disease. Philadelphia. W.B.Saunders Company. 1993; 543-549.
2. Torres MJ, Girón MD, Corzo JL, et al. Release of inflammatory mediators after cow's milk intake in a newborn with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1120-1123.
3. Saeed MM, Woo MS, Maclaughlin EF, et al. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721-725.
4. Boat T. Pulmonary hemorrhage and hemoptysis. In: Disorders of the respiratory tract in children. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1998; 623-633.
5. Van-Der-Ent CK, Walenkamp MJ, Donckerwolcke RA, Van Der Laag J, Van Diemen-Steenvoorde R. Pulmonary hemosiderosis and immune complex glomerulonephritis. *Clinical Nephrology* 1995; 43: 339-341.
6. Cassimos CD, Chryssanthopoulos C, Panagiotidou C. Epidemiologic observations in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pediatr* 1983; 102: 698-702.
7. Browning JR, Houghten JD. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med* 1956; 20: 374-382.
8. Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, et al. Long Term Outcome of Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine* 2000; 79: 318-335.
9. Kiper N, Gocmen A, Ozcelic U, Dilber E, Anadol D. Long-Term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994) prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatric Pulmonology* 1999; 27: 180-184.
10. Rossi GA, Marchese P, Balzano E, et al. Long-Term prednisone and azathioprine treatment of a patient with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatric pulmonology* 1992; 13: 176-180.
11. Levy J, Wilmott W. Pulmonary hemosiderosis. *Pulmonology* 1986; 2: 384-391.
12. McCoy K. Hemosiderosis. In: Pediatric respiratory medicine. Mosby. 1999; 835-840.
13. Beckerman RC, Taussig LM, Pinnas JI. Familial idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J. Dis Child* 1979; 133: 609-611.
14. Matsaniotis N, Karpouzias J, Apostolopoulou E, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Arch Dis Child* 1968; 43: 307-309.
15. Montaña E, Etzel R, Allan T, Horgan T, Dearborn DG. Environmental risk factors associated with pediatric idiopathic pulmonary hemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland community. *Pediatrics* 1997; 99: 117-124.
16. Kjellman B, Elinder G, Garwics S, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in swedish children. *Acta Pediatr Scand* 1984; 73: 584-588.
17. Ohga S, Takahashi K, Miyazaki S, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in japan: 39 possible cases from a survey questionnaire (letter). *Eur J Pediatr* 1995; 154: 994-995.

18. Hyatt RW, Aldenstein ER, Halazun JF, et al. Ultrastructure of the lung in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med* 1972; 52: 822-829.
19. Joshi W, Costello D, Dadzie CKA, et al. Reader's forum. *Ultra Pathol* 1984; 6: 271-272.
20. Corrin B, Jagush M, Dewar A, et al. Five Structural changes in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pathol* 1987; 153: 249-256.
21. Gonzales-Crussie F, Huil MT, Grosfeld JL. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: evidence of capillary basement membrane abnormality. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 689-698.
22. Dolan CJ, Strodes CH, Duffy FD. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Electron microscopic immunofluorescent and iron kinetic studies. *Chest* 1975; 68: 577-580.
23. Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. *Am J Dis Child* 1962; 103: 634-654.
24. Wilson CB, Dixon FJ. Antiglomerular basement membrane antibody induced glomerulonephritis. *Kidney int* 1973; 3: 74-89.
25. Soergel KH, Sommers SC. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Am J Med* 1962; 32: 499-511.
26. Leaker B, Cambridge G, du Bois RM, Neild GH. Idiopathic pulmonary hemosiderosis : a form of microscopic polyarteritis? *Thorax* 1992; 47: 988-990.
27. Savage COS, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis. Presentation, pathology and prognosis. *Q J Med* 1985; 56: 467-484.
28. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863-870.
29. Poskitt TR. Immunologic and electron microscopic studies in Goodpasture's syndrome. *Am J Med* 1970; 49: 250-257.
30. Beirne GJ, Octaviano GN, Koop WL, Burns RD. Immunohystology of the lung in Goodpasture's syndrome. *Ann Intern Med* 1968; 69: 1209-1212.
31. Donald KJ, Edwards RL, McEroy JDS. Alveolar capillary basement membrane lesion in Goodpasture's syndrome. *Am J Med* 1975; 59: 642-649.
32. Schwarz MI, Cherniack RM, King TE Jr. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 23: 8-15.
33. Lee SK, Kniker WT, Cook CD. Cow's milk induced pulmonary disease in children. *Adv Pediatr* 1978; 25: 39-57.
34. Holland NH, Hong R, Davis NC, West CD. Significance of precipitating antibodies to milk proteins in the serum of infants and children. *J Pediatr* 1962; 61: 181-195.
35. Galant S, Nussbaum E, Wittner R, et al. Increased IgD milk antibody responses in a patient with Down's Syndrome, pulmonary hemosiderosis and cor pulmonare. *Ann Intern Med* 1975; 82: 673-676.
36. Scully E, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts general hospital. (case 16-1993). *New Engl J Med* 1993; 328: 1183-1190.



37. Dweik RA, Arrogliá AC, Cash JM. Life threatening complications of autoimmune disease. *Rheumatic disease Clinics of North America* 1997; 23-2:395-410.
38. Abú d MC, Díaz JE, Alarcón SD. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erithematosus: occurrence without hemoptisis. *J Rheumatol* 1985; 12: 558-561.
39. Stoller JK. Diagnosis and management of massive hemoptysis: A review respiratory care 1992; 37: 564-581.
40. Morgan PGM, Turner WM. Pulmonary hemosiderosis and pulmonary hemorrhage. *Br J Dis Chest* 1984; 75: 225-242.
41. Grill C, Szogi S, Bogren H. Fulminant idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Acta Med Scand* 1962; 171: 329-334.
42. Leatherman JW, Davis SF, Hordal JR: Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* 1984; 63: 343-361.
43. De Gowin RL, Sorensen LB, Charleston DB, et al. Retention Of radiation in the lung of a woman with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Ann Int Medecine* 1968; 69: 1213-1220.
44. Boat TF, Polmar SH, Whitman V, et al. Hyperreactivity to cow's milk in a young children with pulmonary hemosiderosis and cor pulmonary secondary to nasopharyngeal obstruction. *J Pediatr* 1975; 87: 23-29.
45. Case records of the Massachusetts general hospital (CASE 30-1988). *New engl J Med* 1988; 319: 227-237.
46. Copley SJ, Coren M, Nicholson AG, Rubens B, Bush A, Hansell DM. Diagnostic accuracy of thin-section CT and Chest radiography of pediatric interstitial lung disease. *AJR* 2000; 174: 549-554.
47. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989; 171: 111-116.
48. Cheak FK, Sheppard MN, Hansell DM. Computed tomography of diffuse pulmonary hemorrhage with pathological correlations. *Clinical radiology* 1993; 48: 89-93.
49. Seely JM, Effman EL, Muller NL. High resolution CT of pediatric lung disease: imaging findings. *AJR* 1997; 168: 1269-1275.
50. Sherman JM, Winnie G, Thomassen MJ, Abdul-Karim FW, Boat TF. Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. *Chest* 1984; 86: 409-411.
51. Perez Arellano JL, Losa Garcia JE, Garcia Macias MC, Gomez Gomez F, Jmimenez López A, De Castro S. Hemosiderin-Laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid. *Acta cytologica* 1992; 36: 26-29.
52. Colombo JL, Stolz SM. Treatment of life-threatening primary pulmonary hemosiderosis with cyclophosphamide. *Chest* 1992; 102: 959-960.
53. Shumak KH, Rock GA. Therapeutic plasma exchange. *N Engl J Med* 1984; 310: 762-771.

ESTA TESIS NO SAÍ  
DE LA BIBLIOTECA