

## Caso Clínico

# Hemorragia alveolar como forma de debut de lupus eritematoso sistémico

Dora Montiel Jarolin<sup>1</sup>, Patricia Sobarzo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Nacional de Itaugua, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

## RESUMEN

### Fecha de envío

15/05/2019

### Fecha de aprobación

19/05/2019

### Palabras claves

lupus eritematoso sistémico, hemorragia alveolar, mortalidad

### Autor para

### correspondencia

Correo electrónico:  
dradoramontiel@hotmail.com  
(D. Montiel Jarolin)

**Introducción:** La hemorragia alveolar difusa (HAD) sigue siendo una complicación pulmonar poco frecuente del lupus eritematoso sistémico (LES), pero potencialmente mortal me parece que así quedaría mejor.

**Objetivo:** presentar las características clínicas, tratamiento y la evolución de dos pacientes con LES con hemorragia alveolar y nefritis lupica asociada como forma de debut del LES

**Material y Método:** serie de dos casos de pacientes con diagnóstico de LES con hemorragia alveolar difusa como forma de debut del LES, internadas en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itaugua en el periodo 2007-2018.

**Resultados:** de 500 pacientes con LES en seguimiento, 2 mujeres presentaron hemorragia alveolar como forma de debut del LES (0,4%), edad media 22 años  $\pm$  4,2., tiempo de enfermedad media de 60 días  $\pm$  42,4. Ambas pacientes presentaron disnea, fiebre, hemoptisis, disminución de la Hb, infiltrado pulmonar bilateral en la Radiografía de tórax, nefritis, insuficiencia respiratoria aguda, asistencia respiratoria mecánica (ARM). Solo una paciente se realizó biopsia renal, NL clase 3/C. Así mismo las dos pacientes recibieron pulsos de metilprednisolona 1g/d/3 días, seguidas de ciclofosfamida, con buena respuesta al tratamiento en una paciente y un óbito en la otra paciente.

**Comentario:** Ambas debutaron con HAD, presentaron nefropatía asociada y necesidad de asistencia respiratoria mecánica. El óbito se presentó en la paciente con nefropatía e insuficiencia renal aguda.

## Alveolar hemorrhage as a form of systemic lupus erythematosus debut

## ABSTRACT

### Keywords

Systemic lupus erythematosus, alveolar hemorrhage, mortality

**Introduction:** Introduction: Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a rare and potentially fatal manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE).

**Objective:** to present the clinical characteristics, treatment and mortality of two patients with diffuse alveolar hemorrhage as the initial manifestation of SLE.

**Materials and Methods:** case series of two patients with diffuse alveolar hemorrhage as the initial manifestation of SLE, hospitalized in the Department of Internal Medicine of the National Hospital of Itaugua between 2007-2018.

**Results:** of 500 patients with SLE, 2 women (0,4%) presented with alveolar hemorrhage as the initial manifestation of disease. The average age was 22 years, and average disease duration was 60  $\pm$  42,4 days. All patients presented dyspnea, fever, hemoptysis, decrease in Hb, bilateral pulmonary infiltrates on chest X-ray, nephritis, and acute respiratory failure with mechanical ventilation (ARM) requirement. One of the two patients had renal failure. Both patients were treated with intravenous pulses of methylprednisolone (1g for 3 days)

**Corresponding author**  
Email:  
dradoramontiel@hotmail.com  
(D. Montiel Jarolin)

and cyclophosphamide. One patient required hemodialysis. One patient had a kidney biopsy which confirmed a class III/C nephritis. One patient had good response to treatment and one patient died.

**Comment:** Both patients presented with DAH, associated nephropathy and need for mechanical ventilation. Death occurred in the patient with nephropathy and acute renal failure.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos patógenos y complejos inmunes, y es responsable de una morbilidad y mortalidad significativas a través de una amplia gama de manifestaciones clínicas que pueden afectar a casi cualquier órgano<sup>1</sup>. La afectación pulmonar es prevalente y se observa en el 50 a 70% de los pacientes con LES y puede incluso ser la forma de presentación en el 4 a 5% de los pacientes<sup>1</sup>.

La HAD es una complicación rara y frecuentemente letal en el lupus eritematoso sistémico. Compromete entre el 2 al 5% de los pacientes con LES, pudiendo también constituir la manifestación inicial de la enfermedad<sup>2-4</sup>.

Aunque se desconoce la patogenia de esta afección, la principal característica es la alta actividad de la enfermedad. Además, la histopatología en algunos estudios mostró depósitos de complejos inmunes alveolares y capilaritis<sup>2,5</sup>.

Las características clínicas de la HAD se caracterizan por la disnea, hemoptisis, disminución de la hemoglobina e imágenes alveolares radiográficas difusas. Los factores asociados con la mortalidad incluyen la necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal e infecciones<sup>6-9</sup>.

El objetivo de este estudio es presentar las características clínicas, el tratamiento y la evolución de dos pacientes con LES con hemorragia alveolar como forma de debut del LES, internadas en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas, de 500 pacientes con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) internadas en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itaugua, de los cuales 2 pacientes presentaron hemorragia alveolar asociada a nefritis lupica como forma de debut del LES (criterios

de SLICC 2012), en el periodo agosto 2007 - junio de 2018. Se consideró hemorragia alveolar: caída de la Hb al menos 2 g/dl o presencia de anemia (Hb < 12 g/ dl), hemoptisis, infiltrado alveolar en la radiografía de tórax, TAC de tórax, y/o presentar macrófagos cargados de hemosiderina/eritrocitos (> 20%) en el lavado broncoalveolar. Se analizaron las características demográficas, clínicas, el tratamiento realizado, la mortalidad. Los resultados se expresaron en forma de proporciones para las variables cualitativas y como media y desviación estándar para las variables continuas.

## RESULTADOS

De 500 pacientes con diagnóstico de LES internadas en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itaugua, dos pacientes presentaron hemorragia alveolar asociada a nefritis lupica como forma de debut del LES (0,4%), la edad media fue de 22 años  $\pm$  4,2. Tiempo de enfermedad media de 60 días  $\pm$  42,4.

**Caso 1:** Mujer de 25 años, estudiante, consulta por un cuadro de 15 días de evolución con sensación febril, astenia marcada, tos seca, una semana antes del ingreso dificultad respiratoria a grandes esfuerzos que progresa al reposo y posteriormente hemoptisis. AREA: hace un mes: dolor a nivel de manos, codos, muñecas rodillas sin signos inflamatorios, mialgias difusas, caída de cabello, pérdida de peso de 3 kilos. Examen Físico: PA 120/80 Mm Hg, FC 128 por min, FR 26 por min, T 37°C, IMC 20. Lúcida, marcada dificultad respiratoria, tiraje intercostal, crepitantes bibasales, rudos cardiacos nomofonéticos, no soplos no galope, edema de miembros inferiores, Godet ++, no visceromegalia. Resto del examen clínico sin datos de valor. Laboratorio: GB 14510, N 76%, L 25%, Hb 5.8 g/dl, Hto 17%, GR 1.860.000, VCM 92 Plaquetas: 178.000. Gasometría: O2 nasal 3/l /mm, PH 7,48 PO2 77 mm Hg PCO2 21.5 mm Hg, Bicarbonato 17.7mmol/L, EB 5,3mmol/L, saturación de O2 96%, urea 31mg/dl creatinina 0.53mg/dl, orina simple: proteínas+++, sangre +++, leucocitos 6-10/c, hematíes 26-50/c, 80% hematíes dismórficos, cilindros granulosos, proteinuria de 24hs 1.700 mg, clereance de creatinina de 108ml/m. ANA 1: 2560, Anti



**Figura 1** Radiografía de tórax infiltrado algodonoso bilateral.

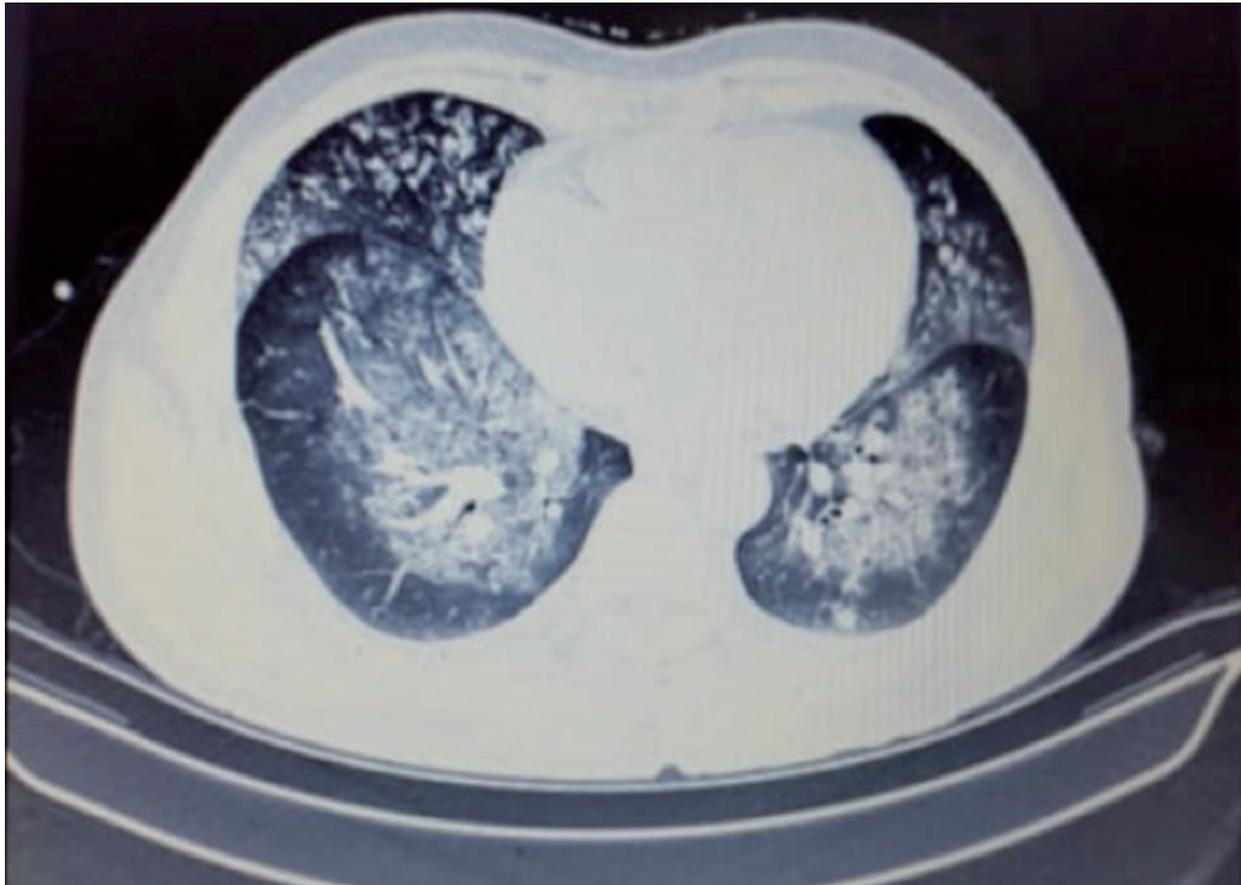
DNA +, 1:40, C3 27mg/dl( 90-180) C4 2mg/dl(10-40), Antiproteínasa III (-), Antimieloperoxidasa (-), Ecografía renal: riñones aumentados de tamaño.

Radiografía de tórax: infiltrado algodonoso bilateral, TACAR: infiltrado algodonoso. Es intubada 4hs después de su llegada, se constata secreción sanguinolenta a-bundante, se inició cobertura antibiótica para una neumonía adquirida en la comunidad con piperazolinatazobactan, vancomicina, levofloxacina, oseltamivir. Se inició simultáneamente pulsos de metilprednisolona 1g/día por tres días, más ciclofosfamida 500mg, por la sospecha de una hemorragia alveolar asociada a una nefritis lúpica. Biopsia renal: Glomerulonefritis proliferativa y esclerosante focal y segmentaria compatible con nefritis lúpica clase III (A/C). Evolucionó favorablemente, en ARM por 5 días, luego pasa a sala, con recuperación completa del cuadro.

Completó 6 pulsos mensuales de ciclofosfamida en tratamiento de inducción, prednisona 1mg/k/p/día por 6 semanas, luego descenso gradual hasta la dosis 5mg/día y micofenolato 2g/día en tratamiento de mantenimiento.

Actualmente inactiva, proteinuria de 250mg/día, orina simple con sedimento normal al finalizar los 6 pulsos de ciclofosfamida.

**Caso 2:** Mujer de 19 años, con cuadro de 3 meses de evolución, con dificultad respiratoria progresiva, sensación febril con escalofríos, tos con expectoración blanquecina, hemoptisis, disminución de la diuresis, edema maleolar que progresa hasta hacerse generalizado, poliartralgias. Examen Físico: PA: 150/100 mm Hg, FC: 100 por min, FR 32 por min, T: 37,5°C. Rales crepitantes en base derecha, hipo ventilación en base izquierda. Latidos cardíacos normales, no soplos, no galope. Edema de miembros inferiores hasta raíz del muslo. Palidez de piel y mucosas, oliguria. Laboratorio: G.B.9600/mm<sup>3</sup> N: 90% Hb 9,4g/dl, Hto 29% VCM: 92, plaquetas 661.000/mm<sup>3</sup>, VSG 56 mm/1<sup>o</sup> hora. TP: 67%, TTPA 26 seg, fibrinógeno 408mg/dl, PCR 7,8mg/dl, urea 253mg/dl, cr 4,6mg/dl, Na<sup>+</sup> 138mEq/L, K<sup>+</sup> 4,7mEq/L, Cl<sup>-</sup> 114mEq/L, Orina simple: Proteína +++, leucocitos 9-10/c, hematíes 15-18 se observan hematíes dismórficos, cilindros granulosos 2/c, Proteinuria 24hs: 3000mg/24hs. Perfil Inmunológico: ANA:1/80, Anti DNA: 1/40, C3 32mg/dL (VN: 80-140). C4 12mg/dL (VN:16-47), Antiproteínasa III (-), Antimieloperoxidasa



**Figura 2** TAC de tórax infiltrado algodonoso bilateral.

(-), ENA: negativo, Test de Coombs: negativo, FR: negativo, HIV: negativo. Ecografía renal: riñones aumentados de tamaño. En sala se encuentra oligoa-nurica, con hemoptisis. Se inicia pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, hemodiálisis, pasa a Unidad de Cuidados Intensivos por insuficiencia respiratoria aguda, la paciente fallece al 7° día de internación por una hemorragia alveolar cataclísmica.

## DISCUSIÓN

El primer caso es una paciente que se presenta con una hemorragia alveolar, con función renal normal, la biopsia renal, reveló una NL clase III (A/C). Con buena respuesta al tratamiento con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida. La segunda paciente se presentó con una historia corta, con falla renal aguda, no respondió al tratamiento con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida. No recibió tratamiento con plasmáferesis, no se disponía en el Hospital en ese momento. El rituximab no estaba disponible aun, falleció al séptimo día por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a una hemorragia alveolar cataclísmica.

La HAD se ve en alrededor del 2% de pacientes con LES, de tal manera que es la enfermedad del colágeno que más se relaciona con esta entidad. No obstante, raramente se presenta como forma de inicio del LES, es una complicación rara, pero potencialmente mortal<sup>5</sup>. En esta serie la HAD fue la forma de debut en dos casos, ambas presentaban una glomerulonefritis asociada, que es la forma de presentación más frecuente y de mal pronóstico<sup>2</sup>. El compromiso renal tiene una alta relación con la aparición de hemorragia alveolar (93%)<sup>1</sup>. El óbito se presentó en la paciente con nefritis con insuficiencia renal aguda, factores conocidos de mal pronóstico en todas las series reportadas en la literatura<sup>5,6</sup>.

Los pacientes con HAD, se presentan con una disnea que evoluciona en horas o días, taquicardia, caída de hemoglobina e infiltrados difusos bilaterales en la radiografía de tórax. La fiebre (> 38°C) y la disnea están presentes en la mayoría de los pacientes, mientras que la hemoptisis solo se observa en 30% de los pacientes, esta presentación clínica puede ser confundida inicialmente con un proceso infeccioso, neumonía de la comunidad, y con la tuberculosis en nuestro país<sup>7,10</sup>.

Los procesos infecciosos, el síndrome anti fosfolípido catastrófico y el solapamiento con otras patologías autoinmunes como las vasculitis deben ser considerados en el diagnóstico diferencial<sup>11-13</sup>.

Los hallazgos clásicos de los estudios de imagen (radiografía de tórax, TAC de tórax) son infiltrados alveolares bilaterales difusos no específicos, pueden presentarse infiltrados lobares unilaterales<sup>1</sup>. La evaluación de la difusión del dióxido de carbono puede ser una ayuda para el diagnóstico precoz. Los hallazgos histopatológicos también son inespecíficos, y la mayoría de las veces muestran una hemorragia sin inflamación intersticial asociada, aunque también se ha descrito la destrucción de la pared, una capilaritis<sup>1,5</sup>. La biopsia pulmonar conlleva un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad, por lo tanto, no se recomienda generalmente, excepto en casos seleccionados<sup>1,5</sup>.

Los factores de riesgo para la presentación de una HAD son la nefritis asociada, la actividad de la enfermedad, Kwok et al<sup>11</sup> consideran que el presentar manifestaciones neuropsiquiátricas también constituye un factor de riesgo para el desarrollo de HAD<sup>11</sup>. También ha sido reportado la HAD en un paciente con lupus asintomático, como el diagnóstico precoz es esencial para mejorar la sobrevida, se debe considerar la HAD en todos los casos de pacientes con LES con síntomas pulmonares graves<sup>13</sup>.

El tratamiento consiste en pulsos de metilprednisolona, asociada a ciclofosfamida y Plasmaféresis en los casos muy graves<sup>2-4</sup>.

La muerte puede ocurrir en horas o días y, por lo tanto, el tratamiento debe iniciarse con urgencia. Las tasas de supervivencia de diferentes series de casos han sido contradictorias y variadas de 8 a 100%<sup>1</sup>. En el estudio realizado por Zamora et al, ellos reportaron una tasa de mortalidad del 50%<sup>2</sup>. Según este estudio el tratamiento con Plasmaféresis no mejoró la supervivencia. En los últimos años, el uso de la ciclofosfamida mejoró el pronóstico, también el uso de rituximab se asoció con el aumento de la sobrevida, aunque estos resultados deben interpretarse con cautela porque no se derivan de ensayos controlados aleatorios, si no de series de casos reportados en la literatura<sup>5-8</sup>.

En el estudio realizado por Wang et al<sup>10</sup>, en esta serie de un solo centro con HAD asociada a LES en pacientes chinos, se observó un efecto beneficioso de la terapia con rituximab, con un aumento de la sobrevida<sup>10</sup>.

Se considera que la activación de las células B juega un papel importante en el proceso de la enfermedad en la HAD asociada a LES, en el pulmón se demostró depósito de complejos inmunes a lo largo de las paredes alveolares y de los vasos sanguíneos. Aunque el mecanismo de acción del rituximab en la producción de auto anticuerpos y la formación de complejos inmunes puede no ser suficientemente rápida, la inhibición de otras funciones efectoras de células B, incluyendo la presentación de auto antígenos y la secreción de citocinas pueden contribuir a una respuesta clínica inmediata, el rituximab ha sido utilizado con éxito como un agente terapéutico alternativo a la ciclofosfamida, mejorando la sobrevida y en la prevención de nuevos eventos<sup>10</sup>.

El grupo francés para el estudio de las vasculitis, evaluó el tratamiento con Plasmaféresis en los pacientes con vasculitis, los pacientes que recibieron Plasmaféresis por hemorragia alveolar difusa fueron ingresados en la UCI en 30 casos (47%), todas las hemorragias alveolares se resolvieron y se suspendió la ventilación mecánica después de un tiempo promedio de 15 días, excepto en un paciente que falleció prematuramente, estos resultados favorecen el uso de la Plasmaféresis en pacientes con hemorragia alveolar, tratamiento que no fue usado en ninguna de nuestras pacientes, porque en ese momento no se disponía en el Hospital.

Los factores de mal pronóstico son la insuficiencia renal, la trombocitopenia, el requerimiento de la ventilación mecánica, la infección asociada, el tratamiento con ciclofosfamida<sup>1,2</sup>. Los pacientes que sobreviven pueden desarrollar fibrosis pulmonar y también tienen riesgo de recurrencia de HAD<sup>3</sup>.

En resumen, la hemorragia alveolar difusa es una complicación infrecuente pero letal del LES. La tasa de supervivencia se mantiene sin cambios respecto a los informes previos. La ausencia de hemoptisis no debe excluir este diagnóstico, especialmente en aquellos pacientes que experimentan un síndrome pulmonar agudo con nuevos infiltrados radiográficos acompañados de descenso del hematocrito y la presencia de un lavado broncoalveolar hemorrágico<sup>14,15</sup>.

Los hallazgos histopatológicos de la hemorragia alveolar aguda incluyen infiltración intersticial tanto polimorfonuclear como mononuclear, membranas hialinas, necrosis y edema alveolar, trombosis microvascular, proliferación de la íntima vascular, trombos organizados intramurales y cambios asociados a macrófagos cargados con hemosiderina. La capilaritis se describe en las series hasta en un 80%<sup>15</sup>.

La evidencia de nefritis lúpica está presente en la gran mayoría de los casos y agrava el pronóstico. El tratamiento con rituximab puede ser una alternativa a la ciclofosfamida<sup>11,12</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Apr;40(2):227-234. doi: 10.1055/s-0039-1685537. Epub 2019 May. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):227-234.
2. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine*. 1997;76(3):192-202.
3. Kim D, Choi J, Cho SK, Choi CB, Kim TH, Jun JB, et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):782-787.
4. Andrade C, Mendonça T, Farinha F, Correia J, Marinho A, Almeida I, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review. *Lupus*. 2016;25(1):75-80.
5. Ednalino C, Yip J, Carsons SE. Systematic Review of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Outcome and Therapy. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(6):305-10.
6. Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Reumatol Clin*. 2014;10(4):248-53.
7. Luna G, Chauveau D, Aniort J, Carron PL, Gobert P, Karras A, et al. Plasma exchanges for the treatment of severe systemic necrotizing vasculitides in clinical daily practice: Data from the French Vasculitis Study Group. *J Autoimmun*. 2015;65:49-55.
8. Walsh M, Merkel PA, Jayne D. The effects of plasma exchange and reduced-dose glucocorticoids during remission-induction for treatment of severe ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2018; 70 (Suppl 10):2788.
9. Chang MY, Fang JT, Chen YC, Huang CC. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study in Taiwan. *Ren Fail*. 2002;24(6):791-802.
10. Wang CR, Liu MF, Weng CT, Lin WC, Li WT, Tsai HW. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage: a single-centre experience in Han Chinese patients. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(5):392-399.
11. Kwok SK, Moon SJ, Ju JH, Park KS, Kim WU, Cho CS, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus*. 2011; 20(1):102-7. doi: 10.1177/0961203310381511.
12. Shen M, Zeng XJ, Fan HW, Xu WB, Zhang FC. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(3):201-3.
13. Hansen T, Brockmann H, Gaumann A, Mayet W, Schwarting A, Galle PR, et al. Fulminant course of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus--a case report. *Z Rheumatol*. 2002;61(2):175-9.
14. Finucci Curi P, Pierrestegui M, Ortiz A, Ceccato F, Paira S. Hemorragia pulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Características clínicas, pronóstico y revisión de la bibliografía. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.07.034>
15. Zamarrón E, Barandica D, Fernández-Bujarrabal J, Martínez-Abad Y. Síndrome de hemorragia alveolar difusa. *Medicine*. 2018; 12(67):3941.