

RECIBIDO:
7 abril 2025
APROBADO:
15 mayo 2025

Hemorragia alveolar en lupus eritematoso sistémico: un diagnóstico diferencial de opacidades alveolares y anemia

Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: a Differential Diagnosis of Alveolar Opacities and Anemia

Miguel Osejo Betancourt
<https://orcid.org/0000-0002-3675-6403>

Miguel Osejo Betancourt

Hospital Honduras Medical Center, Neumología y Medicina Interna, Tegucigalpa, Honduras.

AUTOR CORRESPONSAL:

Miguel Osejo Betancourt: mikeosejo2@gmail.com

Resumen

Introducción: La hemorragia alveolar difusa es un síndrome raro de severidad variable, que en pacientes con lupus eritematoso sistémico puede tener una mortalidad hasta del 50-90%. Es una verdadera emergencia para reumatología y neumología. El sangrado intraalveolar produce además de anemia un llenado alveolar que puede producir falla respiratoria progresiva que lleve a la muerte del paciente.

Información del caso: Femenina de 35 años con lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, que estuvo en remisión clínica por 5 años; que se reactiva posterior a embarazo y aborto y requiere reiniciar tratamiento con micofenolato y azatioprina. Refiere 3 meses de anemia y disnea leve. Es hospitalizada por aumento de la disnea con prueba de Influenza A positiva, además de anemia y falla renal. Al realizar estudios de imágenes, se observan consolidaciones bilaterales y vidrio esmerilado, por lo que se realizó broncoscopia diagnóstica que confirmó diagnóstico de hemorragia alveolar difusa, manejada con pulsos de glucocorticoides y ciclofosfamida, con mejoría clínica evidente tras la primera dosis y continuando seguimiento ambulatorio.

Conclusión: La hemorragia alveolar difusa es una enfermedad rara y grave en lupus eritematoso sistémico; es una complicación impredecible y generalmente aguda, que tiene factores agravantes como infecciones, embarazo, etc. Sin embargo, existen casos crónicos que se deben sospechar en pacientes con anemia y síntomas respiratorios de cualquier intensidad y nuevas opacidades alveolares en estudios de imagen.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, anemia, broncoscopia, hemorragia, hemosiderosis, síndrome antifosfolípido.

Abstract

Introduction: Diffuse alveolar hemorrhage is a rare syndrome of variable severity, which in patients with systemic lupus erythematosus can have a mortality rate of up to 50–90%. It is a true emergency for rheumatology and pulmonology. Intraalveolar bleeding produces, in addition to anemia, alveolar filling that can cause progressive respiratory failure leading to the death of the patient.

Case report: A 35-year-old female with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome was in clinical remission for 5 years; the condition reactivated after pregnancy and miscarriage, requiring resumption of treatment with mycopheno-



nolate and azathioprine. She reported 3 months of anemia and mild dyspnea. She was hospitalized with increasing dyspnea and a positive influenza A test, as well as anemia and kidney failure. Imaging studies revealed bilateral consolidations and ground glass syndrome. A diagnostic bronchoscopy was performed, confirming the diagnosis of diffuse alveolar hemorrhage. Treated with pulse glucocorticoids and cyclophosphamide, with evident clinical improvement after the first dose and continued outpatient follow-up.

Conclusion: Diffuse alveolar hemorrhage is a rare and serious disease in systemic lupus erythematosus, which can be unpredictable, considering aggravating factors (such as infections and pregnancy) for the appearance of this complication that is generally acute; but there are chronic cases that should be suspected in patients with anemia and respiratory symptoms of any intensity and new alveolar opacities in imaging studies.

Keywords: systemic lupus erythematosus, anemia, bronchoscopy, hemorrhage, hemosiderosis, antiphospholipid syndrome.

Introducción

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es un síndrome raro caracterizado por sangrado intraalveolar originado en la microcirculación pulmonar.^{1,2} Su severidad varía desde leve en vasculitis pulmonar con mortalidad del 20% o potencialmente mortal en lupus eritematoso sistémico (LES); generalmente es súbita y rápidamente progresiva, requiere cuidados intensivos, con mortalidad alta del 50-90%.¹⁻⁷ El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica que tiene múltiples agravantes, incluyendo medicamentos, infecciones, embarazo, etc., y una de sus complicaciones de mayor morbimortalidad es glomerulonefritis, que puede llevar a HAD, una emergencia médica.^{1,3,6,8} Cuando sobreviven la fase aguda, hasta 70-80% necesitará diálisis en 1-2 años¹. Es crucial considerar HAD como diagnóstico diferencial en pacientes con LES y síntomas respiratorios; aunque sea infrecuente, existen casos de evolución más larvada, lo que dificulta su diagnóstico.^{1,4,7}

Se presenta un caso interesante de femenina con LES en tratamiento inmunosupresor con síntomas respiratorios y anemia de larga evolución con diagnóstico final de HAD.

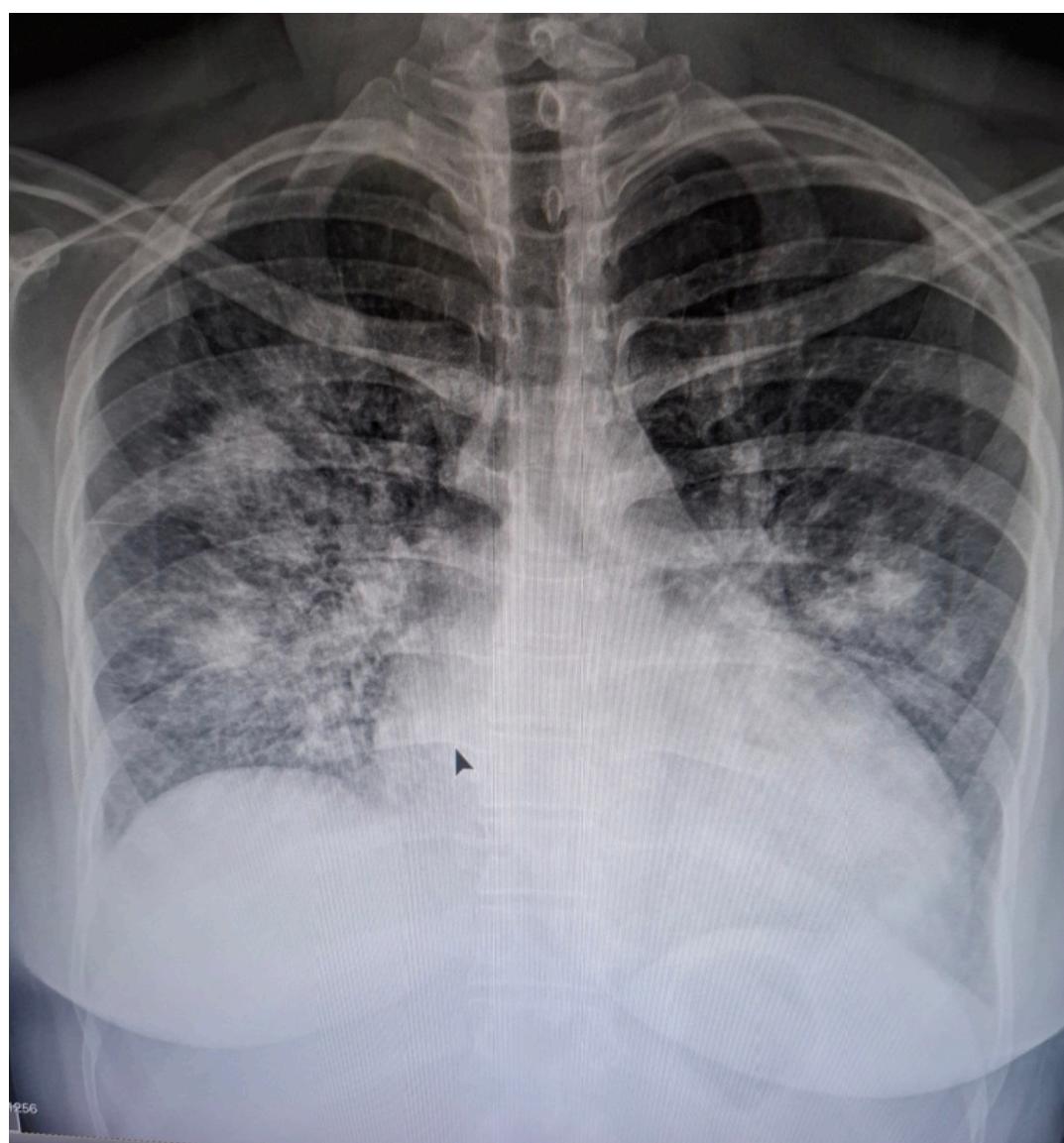
Caso

Femenina de 35 años con LES y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) desde hace 10 años, en remisión clínica por 5 años. Sufrió aborto a los 4 meses de embarazo. Un mes después se reactivó el LES y reinició tratamiento con hidroxicloroquina y micofenolato. Presentó anemia normocítica, requiriendo suplementos de hierro y transfusiones, además fatiga y disnea leve al ejercicio, transcurriendo 3 meses desde el diagnóstico de anemia. Posteriormente, desarrolló fiebre y tos seca, y se confirmó influenza A, tratada con antitusivos y antihistamínicos. Una semana después, acudió a emergencia con mayor disnea y palidez franca, saturación de oxígeno de 92%, frecuencia respiratoria de 24x', frecuencia cardiaca de 104x' y presión arterial normal. Los laboratorios mostraron hemoglobina 6,5 g/dl y creatinina 3,9 mg/dl. La radiografía de tórax evidenció opacidades alveolares bilaterales (Figura 1). Se consideró neumonía viral por influenza A, se inició oseltamivir, oxigenoterapia y transfusiones. La tomografía de tórax reveló consolidaciones y áreas de vidrio esmerilado bilaterales y difusas (Figuras 2 y 3). El servicio de neumología, ante la cronicidad de anemia, hipoxemia y hallazgos radiológicos poco sugestivos de neumonía viral y junto con nefritis lúpica, solicitó ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) y realizó broncoscopia; el líquido obtenido fue rojizo, el cual no aclaró ni presentó aumento del contenido hemorrágico durante el lavado broncoalveolar. Los estudios microbiológicos fueron negativos y la tinción de hierro demostró 90% de macrófagos cargados con hemosiderina (Figuras 4 y 5), lo que confirmó diagnóstico de HAD. El resultado de C-ANCA fue positivo. El tratamiento

con glucocorticoides y ciclofosfamida mejoró la dificultad respiratoria y requerimiento de oxígeno. Fue egresada con citas de seguimiento a reumatología, nefrología y neumología. Tres semanas después, acudió a emergencia con dificultad respiratoria y edema de miembros inferiores; en nuevos exámenes, con hemoglobina 9,6 g/dl, creatinina 2,5 mg/dl. Una nueva tomografía de tórax mostró reducción de consolidaciones y vidrio esmerilado, pero derrame pleural bilateral y datos de falla cardíaca (Figura 6). El ecocardiograma evidenció fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 30%, sin derrame pericárdico. Aunque el derrame pleural podría ser por serositis, se consideró más por falla cardíaca exacerbada por ciclofosfamida ya que la paciente presentó mejoría clínica, laboratorial y radiológica. Aunque persista actividad de la enfermedad; solo ha recibido la primera dosis de ciclofosfamida, por lo que se readecuó tratamiento de falla cardíaca y se continuó tratamiento ambulatorio.

Figura 1.

Opacidades alveolares bilaterales y cardiomegalia.



Figuras 2 y 3.

Tomografía de tórax corte axial y sagital, donde se observan consolidaciones y áreas de vidrio esmerilado bilaterales y difusas.

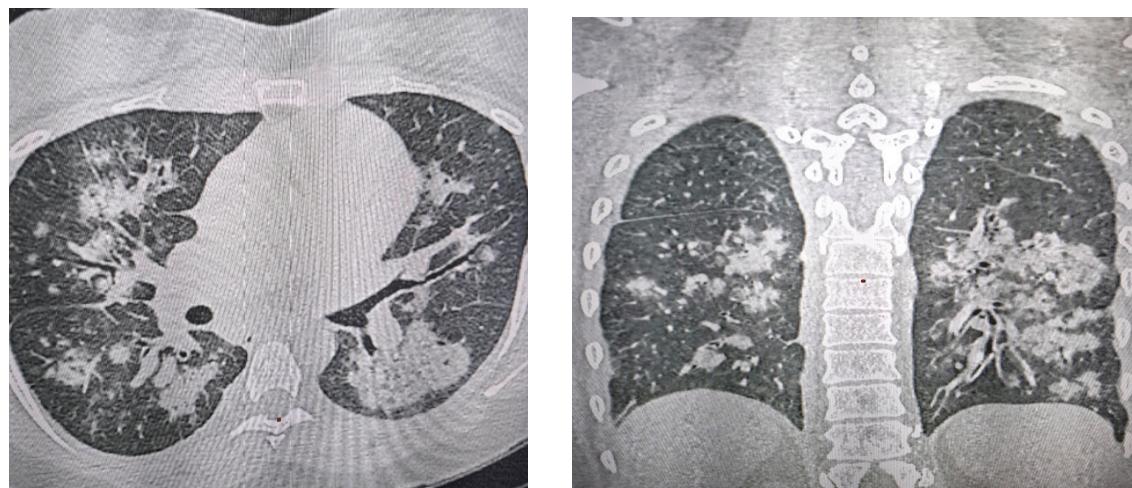


Figura 4.

Tinción de hematoxilina y eosina del lavado broncoalveolar que muestra macrófagos alveolares.

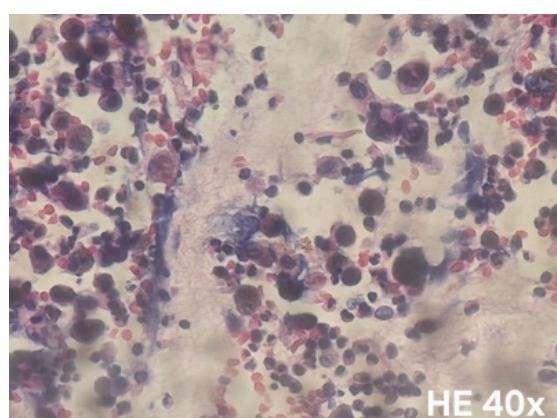


Figura 5.

Tinción de azul de Prusia para hierro que tiñe más del 90% de macrófagos cargados de hemosiderina. (Cortesía del Dr. Danilo Alvarado, patólogo del Centro de Patología AQ, Tegucigalpa, Honduras.)

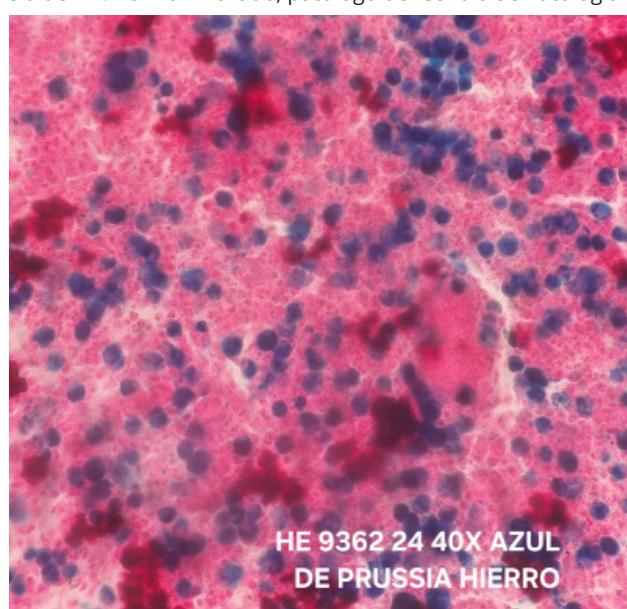


Figura 6.

Tomografía de tórax corte axial, posterior a 3 semanas después de tratamiento con glucocorticoides y ciclofosfamida, se observa marcada reducción de consolidaciones y vidrio esmerilado, pero con derrame pleural bilateral.



Discusión

El LES es una enfermedad autoinmune con daño en múltiples órganos, incluyendo pulmones, glomerulonefritis, fotosensibilidad, artritis y citopenias.² Su fisiopatología aún se desconoce, no tiene marcador patognomónico y los síntomas iniciales suelen ser constitucionales, lo que retrasa su diagnóstico y tratamiento.² Entre el 50-70% presentan derrame pleural o dolor pleurítico, 2-9% neumonitis o enfermedad intersticial y 0,5-5,7% HAD, lo que constituye la complicación más devastadora, más frecuente en mujeres, entre la segunda y tercera década de la vida, con media de 27 años.^{2,4,6-9} La HAD puede ser la presentación inicial de la enfermedad en 10-30%, o aparecer entre el primer y tercer año de diagnóstico; se presenta con glomerulonefritis en el 64-100% de los casos.^{4,6,9-12}

En el LES, se plantea que los inmunocomplejos se depositan en la pared de vasos sanguíneos y en la pared alveolar por efecto de los autoanticuerpos al anti-DNA (ácido desoxirribonucleico), activando complemento y reclutando células inflamatorias que debilitan la membrana alveolo-capilar, lo que produce capilaritis y hemorragia.^{1,3,5,6,9} En presencia de ANCA, los neutrófilos sufren desgranulación, activan complemento y lisan las trampas de neutrófilos; esto causa necrosis de la la pared capilar.^{3,13}

Los pacientes presentan tos, disnea, fiebre, esputo rojizo o hemoptisis, su signo más característico, aunque solo se presenta en un tercio de pacientes; la severidad varía, empeora en horas (aguda) o días (subaguda o crónica); suele ser aguda y fatal, incluso desarrollar falla respiratoria hipoxémica.^{1,4,7,13-15} Es infrecuente presentarse sutil y sin hemoptisis; se requiere alta sospecha para su diagnóstico.¹ Suele confundirse con infecciones,¹ lo sucedido en el caso inicialmente. La triada clásica es anemia o caída de hemoglobina entre 1,5-2 g/dl en ausencia de otro sitio de sangrado, hemoptisis (presente en 25-30% de los casos, por esto algunos sugieren hipoxemia) y opacidades alveolares en imágenes.^{4,5,16-19} Las imágenes son inespecíficas; las radiografías son normales hasta en un 50%, pueden mostrar opacidades alveolares difusas bilaterales; la tomografía de tórax revela opacidades en vidrio esmerilado, que puede ser parchado, focal, confluente o difuso, de predominio broncocéntrico, tiende a estar en zonas mediales e inferiores por gravedad, con respeto del ángulo costofrénico y periferia, que se convierten en consolidaciones cuando llena por completo el espacio alveolar; también se puede ver empedrado (Crazy paving).^{3,10,13,15,17,18} La hemorragia a repetición puede producir daño intersticial o fibrosis.^{4,15,19} La resolución de los consolidados es más rápida que en neumonía, pero más lenta que en edema

pulmonar.²⁰ Se sugiere que la presencia de derrame pleural excluye el diagnóstico de HAD.²⁰ La espirometría muestra patrones obstructivos y restrictivos, y la capacidad de difusión al monóxido de carbono está aumentada, por aumento de eritrocitos en el espacio alveolar.^{2,4,7,10,20} Ante la sospecha de HAD, se deben enviar hemograma, creatinina, tiempos de coagulación, proteína C reactiva, eritrosedimentación, uroanálisis y panel autoinmune, incluyendo anticuerpos antinucleares, ANCA, anti-DNA, anticuerpo anti-membrana basal glomerular, antifosfolípidos y niveles de complemento.^{1,3,4,16} Con ANCA positivo, se confirma HAD con especificidad de 99,8%.⁸ La caída rápida de hemoglobina es el hallazgo laboratorial más sugerente de HAD; en casos subclínicos o recurrentes hay ferropenia.^{3,4} En el uroanálisis se busca proteinuria, hematuria y formación de cilindros, indicando glomerulonefritis.^{1,3,16,18} Es válido solicitar ecocardiograma.⁴

Cuando es posible realizar broncoscopia, especialmente cuando no hay hemoptisis evidente, de preferencia en las primeras 48 h, con el plan de identificar hemorragia y descartar infecciones; se instilan alícuotas pequeñas de solución salina que se extraen a continuación; cuando son cada vez más sanguinolentas en 3 secuenciales, se diagnostica HAD, pero algunos casos pueden solo no aclarar; esto se realiza antes de biopsias para no confundir con el sangrado post-trauma.^{1,3,4,10,16,18,20} Cuando el lavado broncoalveolar no muestra incremento claro, como en el caso, se solicitan tinciones de hierro como azul de Prusia, para buscar macrófagos cargados con hemosiderina, y se confirma diagnóstico cuando es $\geq 20\%$; tiene sensibilidad del 100% y especificidad 91,6%, aunque pueden persistir hasta por 8 semanas.^{2,3,10,13,14,19} Un cuadro silente con imágenes sugestivas y hemosiderófagos también confirma HAD.¹⁹ La biopsia pulmonar normalmente no se requiere y se considera cuando no se logra diagnóstico con otros métodos, siendo la más segura la biopsia transbronquial; pero la muestra del tejido puede ser pequeña y no demostrar capilaritis, por lo que se prefiere realizar antes una biopsia renal en la mayoría de los casos.^{1,4,8,14,17,18}

En el tratamiento, se utilizan dosis altas de glucocorticoides; en casos refractarios o con afectación de otros órganos, se agrega ciclofosfamida.^{1-3,11,15} El micofenolato y la azatioprina se usan como ahorreadores de glucocorticoides.¹⁻³ En cursos agresivos o refractarios están indicados rituximab adjunto a ciclofosfamida o como alternativa, al igual que inmunoglobulina intravenosa y plasmaférésis.^{1,3,5,7,16} El tratamiento con ciclofosfamida requiere al menos 6 meses; solo este ha demostrado mejorar la mortalidad.^{3-5,9} En un estudio de 94 pacientes, se reafirmó este hecho, después del análisis ajustado con Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), ventilación mecánica y daño renal.¹¹ Un metaanálisis no encontró asociación de ciclofosfamida con mortalidad.¹² El ácido tranexámico inhalado ha mostrado buenos resultados en pediatría, pero no en adultos con neoplasias hematológicas, hemorragia profunda o recurrente; además, aumenta el riesgo de convulsiones.¹⁶

Se ha demostrado que el embarazo en pacientes con LES es un factor de riesgo para reactivación, aunque los brotes tienden a ser leves a moderados, generalmente con artritis y manifestaciones cutáneas.²¹ Sin embargo, el 15-30% pueden ser severos y potencialmente riesgosos.²¹

En pacientes con LES, los factores de riesgo para HAD incluyen glomerulonefritis, hipocomplementemia, trombocitopenia y anti-DNA positivo o aumento del valor basal.⁵ Las infecciones pueden desencadenar brotes, son responsables del 13-37% de admisiones hospitalarias y son la principal causa de mortalidad hasta en 38%.²² Hasta el 57% de HAD presentan infecciones concurrentes; algunos sugieren administrar antibióticos para reducir mortalidad.^{2,7} En este caso, fue asociado a influenza, el virus prevalente en LES es Varicela-zoster, también se asocia el citomegalovirus, Epstein-Barr y parvovirus.²²

Los factores de mal pronóstico incluyen ventilación mecánica (mortalidad hasta del 75%), glomerulonefritis, infecciones asociadas, trombocitopenia, hipocomplementemia, neuropsiquiátricos, edad avanzada, puntaje de SLEDAI alto y SAF.^{2,6,8-10,15,20} A pesar de ser una causa de muerte en LES, la HAD no se encuentra dentro del puntaje de SLEDAI; algunos estudios han su-

gerido que no se relaciona directamente con actividad lúpica.¹⁰ El pronóstico a largo plazo es incierto debido a su baja incidencia y alta mortalidad.¹¹

Conclusión

El LES es una enfermedad multisistémica que tiene agravantes como el embarazo que, aunque produce brotes, no se ha encontrado relación directa con HAD en los estudios revisados; las infecciones también producen brotes y hay casos de infecciones asociadas con HAD. Aunque rara, la HAD debe considerarse diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas respiratorios sin importar intensidad o duración, anemia y, especialmente, si hay glomerulonefritis. La confirmación requiere estudios de imagen y broncoscopia, lo que permite un tratamiento oportuno y reduce la morbimortalidad.

Financiamiento: el autor declara que el trabajo no tuvo financiamiento.

Conflictos de interés: el autor declara que no tiene conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Declaración de cumplimiento ético: el paciente firmó el consentimiento informado para la publicación del caso clínico.

Contribuciones del autor: elaboración, diseño, redacción, adquisición de datos y revisión intelectual para la elaboración del presente artículo.

Los Editores en Jefe, Dr. Carlos Luna y Dr. Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

1. Martin K, Deleveaux S, Cunningham M et al. The presentation, etiologies, pathophysiology, and treatment of pulmonary renal syndrome: A review of the literature. *Dis Mon* 2022;68(12):101465. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.dimonth.2022.101465>
2. Shin J II, Lee KH, Park S et al. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2022;11(22):6714. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11226714>
3. Kedia Y, Kumar R, Ish P, Rathi V, Gupta N. Approach to Pulmonary-Renal Syndrome – A Narrative Review. *J Adv Lung Health* 2024;4:135-41. Doi: https://doi.org/10.4103/jalh.jalh_14_24
4. Wakwaya Y, Frankel SK. Alveolar Hemorrhage. A Clinical Guide to Rare Lung Disease. En: Cottin V, Richeldi L, Brown K, McCormack F. *Orphan Lung Diseases*. Second Edition. Springer International Publishing; 2023. pp. 139-62.
5. Meghana N, Prashanth S, Nagendra K, Thibbegowda CD, Savitha MR. A case report of diffuse alveolar hemorrhage: A rare and fatal complication of systemic lupus erythematosus. *Indian J Child Health* 2021;8(7):257-259. Doi: <https://doi.org/10.32677/IJCH.2021.v08.i07.007>
6. Lundgren MC, Molitor JA, Spilseth B, Adeyi O. A Fatal Case of Diffuse Alveolar Hemorrhage in the Setting of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Review of Noninfectious Causes of Acute Pulmonary Hemorrhage in Adults. *Case Rep Rheumatol* 2021;2021:1-7. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6620701>
7. Al-Adhoubi NK, Byström J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. *Lupus* 2020;29(4):355-363. Doi: <https://doi.org/10.1177/0961203320903798>
8. Quezada Patiño MV, Sánchez Zúñiga M de J. Hemorragia alveolar difusa, ¿cómo tratarla, cuando tiene múltiples etiologías? *Med Crit* 2023;37(7):610-613. Doi: <https://doi.org/10.35366/114864>
9. Pinargote Pico SV, Leguía Tibanta DJ, Quispe Yupanqui RB, Vilcacundo Pallo DG, Pinargote Sánchez MC. Hemorragia Alveolar Difusa como Manifestación Infrecuente de Lupus Eritematoso Sistémico en La Infancia: Reporte de un Caso y Revisión de La Literatura. *Ciencia Latina* 2023;7(6):145-58. Doi: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i6.8599
10. Quintana JH, Aragón CC, Santos VA et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage: A Cohort of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2020;26(75 Suppl 2): S153-S157. Doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001228>
11. Sun Y, Zhou C, Zhao J et al. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar hemorrhage: a single-center, matched case-control study in China. *Lupus* 2020;29(7):795-803. Doi: <https://doi.org/10.1177/0961203320920715>
12. Jiang M, Chen R, Zhao L, Zhang X. Risk factors for mortality of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2021;23(1):57. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02435-9>
13. Elgueta F, Wurmann P, Mac-Namara M, Grandjean J, Ardiles L, Ardiles LG. Compromiso pulmonar en vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. *Rev Med Chile* 2022;150(4): 505-511. Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872022000400505>
14. Nasser M, Cottin V. Alveolar Hemorrhage in Vasculitis (Primary and Secondary). *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39(4):482-493. Doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1668533>
15. Gozzi L, Cozzi D, Zantonelli G et al. Lung Involvement in Pulmonary Vasculitis: A Radiological Review. *Diagnostics (Basel)* 2024;14(13):1416. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14131416>
16. Park JA. Treatment of diffuse alveolar hemorrhage: Controlling inflammation and obtaining rapid and effective hemostasis. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):793. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22020793>
17. Casal A, Díaz-Garel J, Pereiro T, Toubes ME, Ricoj J, Valdés L. Pulmonary vasculitis. *J Thorac Dis* 2018;10(9):5560-5575. Doi: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.08.117>
18. Reisman S, Chung M, Bernheim A. A review of clinical and imaging features of diffuse pulmonary hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol* 2021;216(6):1500-1509. Doi: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.23399>
19. Prasad P, Gupta A, Nath A et al. Clinical characteristics of patients with diffuse alveolar hemorrhage diagnosed by cyto-

- logical examination of 1000 bronchoalveolar lavage samples. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2023;40(1):e2023004. Doi: <http://dx.doi.org/10.36141/svdd.v40i1.13413>
20. Chakarvarty J, Rai M, Chaubey M et al. Diffuse alveolar hemorrhage - An uncommon cause of dyspnea. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol* 2020;10(10):936-939. Doi: <http://dx.doi.org/10.5455/njppp.2020.10.04085202018062020>
21. Silver R, Craig S, Porter F, Osmundson SS, Kuller JA, Norton ME. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #64: Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228(3):B41-60. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.09.001>
22. Kunzler ALF, Tsokos G. Infections in patients with systemic lupus erythematosus: The contribution of primary immune defects versus treatment-induced immunosuppression. *Eur J Rheumatol* 2023;10(4):148-158. Doi: <http://dx.doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.23068>