Hemorragia pulmonar asociada a enfermedad celíaca

Pulmonary hemorrhage associated with celiac disease

Dra. María Eugenia Testa^a, Dr. Alberto Maffey^a, Dr. Alejandro Colom^a, Dr. Luis Agüero^b, Dr. Ignacio Rogé^b, Lic. María Sol Andrewartha^b y Dr. Alejandro Teper^a

RESUMEN

La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) es una enfermedad grave y potencialmente fatal caracterizada por episodios recurrentes de hemorragia alveolar, hemoptisis y anemia. Su asociación con enfermedad celíaca (EC), descripta como síndrome de Lane-Hamilton, podría deberse a que ambas entidades comparten una misma vía inmunopatogénica.

Se presentan dos pacientes de 13 años que consultaron por hemoptisis y anemia grave que no habían respondido al tratamiento inmunosupresor con pulsos de metilprednisolona, meprednisona e hidroxicloroquina. En ambos niños se destaca la ausencia de síntomas gastrointestinales al momento de la consulta, pero el dosaje de anticuerpos antiendomisio y antitransglutaminasa fue positivo, y la biopsia de intestino confirmó la presencia de enteropatía.

En el plan de estudios de pacientes con síndrome de hemorragia alveolar difusa, aún en ausencia síntomas gastrointestinales, corresponde evaluar la presencia concomitante de enfermedad celíaca. En su presencia, la incorporación de una dieta libre de gluten favorece el control de los síntomas, permite reducir el tratamiento inmunosupresor y mejora la evolución clínica de ambas entidades.

Palabras clave: hemosiderosis pulmonar, síndrome de Lane-Hamilton, dieta libre de gluten, enteropatía, enfermedad celíaca.

SUMMARY

Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a severe and potentially fatal disease characterized by recurrent episodes of alveolar hemorrhage, hemoptysis, and anemia. His association with celiac disease, described as Lane-Hamilton syndrome, could be due to the fact that both entities share a common pathogenic immune pathway. We report two patients of 13 years who consulted for hemoptysis and severe anemia that had not responded to immuno-suppressive treatment with pulses of methyl prednisolone, oral meprednisone and hydroxychloroquine. Although both children highlight the absence of gastrointestinal symptoms at the time of consultation, the dosage of anti-endomysial and anti-transglutaminase antibodies was positive and biopsy confirmed the presence of intestinal enteropathy.

- a. Centro Respiratorio.
 Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
 Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- b. Sanatorio Fleming OSEP. Mendoza, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Alberto Maffey: amaffey@gmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-1-2012 Aceptado: 14-3-2012 It is emphasized that in patients with diffuse alveolar hemorrhage, even in the absence of gastrointestinal symptoms, the concomitant presence of celiac disease should be evaluated. If celiac disease is present, the incorporation of a gluten-free diet helps to control the symptoms, allows reducing the immunosuppressive treatment and improves the clinical course of both entities.

Key words: pulmonary hemosiderosis, Lane-Hamilton syndrome, gluten-free diet, enteropathy, celiac disease.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.e72

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hemorragia alveolar difusa incluye un grupo heterogéneo de entidades que presentan en común el sangrado dentro de la porción acinar del pulmón (*Tabla 1*). En su etiopatogenia se destacan, entre otros, fenómenos de vasculitis, infecciones, tóxicos y mecanismos inmunológicos, que originan una solución de continuidad en la membrana alvéolo-capilar.^{1,2}

Dentro de las entidades que ocasionan hemorragia alveolar difusa se halla la hemosiderosis pulmonar idiopática, una enfermedad grave y potencialmente fatal caracterizada por episodios recurrentes de hemorragia alveolar, hemoptisis y anemia. Su etiología es desconocida y el diagnóstico se realiza por exclusión de otras causas de sangrado pulmonar. El tratamiento, basado en fármacos inmunosupresores (corticoides, hidroxicloroquina, ciclofosfamida y azatioprima), en general no logra detener los episodios recurrentes de hemoptisis y puede ocasionar importantes efectos adversos.³

La hemosiderosis pulmonar idiopática suele manifestarse en forma aislada, pero en ocasiones se presenta en forma conjunta con la enfermedad celíaca. Dicha asociación, conocida como síndrome de Lane-Hamilton,⁴ podría deberse a que ambas entidades comparten una vía patogénica común.

La importancia de conocer esta asociación radica en que la introducción en el tratamiento de una dieta libre de gluten puede lograr tanto el control de la enfermedad intestinal como la remisión de la sintomatología respiratoria y permite reducir el uso de inmunosupresores.⁵

A continuación se presentan dos casos clínicos que ilustran esta asociación.

Causas no cardiovasculares

Capilaritis pulmonar idiopática

Granulomatosis de Wegener

Poliangeítis microscópica

Trastornos con capilaritis

Lupus eritematoso sistémico

Síndrome de Goodpasture

Púrpura de Schönlein-Henoch

Nefropatía por IgA

Poliarteritis nudosa

Síndrome de Behçet

Crioglobulinemia

Capilaritis inducida por fármacos

Síndrome renal-pulmonar idiopático

Trastornos sin capilaritis

Hemosiderosis pulmonar idiopática

Síndrome de Heiner

Hemorragia alveolar aguda idiopática de la infancia

Tranplante de médula ósea

Trastornos de la coagulación

Enfermedad celíaca

Causas cardiovasculares

Estenosis mitral

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Malformaciones arteriovenosas

Linfangioleiomiomatosis pulmonar

Hipertensión pulmonar

Hemangiomatosis capilar pulmonar

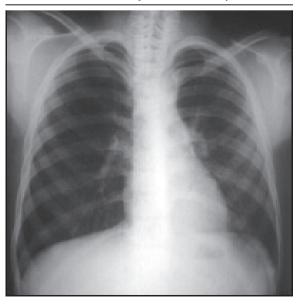
Enfermedad cardíaca crónica

Trombosis pulmonar con infarto

Paciente 1

Niño de 13 años de edad, sin antecedentes perinatales, personales ni familiares para destacar, que consulta por presentar episodios de hemoptisis de un año de evolución y anemia ferropénica. Al examen físico de ingreso el niño se encontraba eutrófico, con un índice de masa corporal (IMC) de 19, y presentaba como datos relevantes taqui-

FIGURA 1, PACIENTE 1. Radiografía de tórax de frente: infiltrado algodonoso alternando con opacidades en vidrio esmerilado en lóbulo medio y ambos lóbulos inferiores.

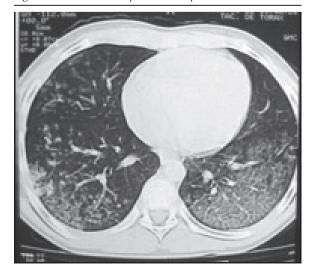


cardia (110 x min), taquipnea (19 x min), soplo sistólico 4/6 y rales subcrepitantes bibasales.

Los análisis de laboratorio mostraban los siguientes resultados: hematocrito (Hto) 26%, hemoglobina (Hb) 6,5 g/dl, glóbulos blancos 6400 (NS: 61%; L: 26%; E: 6%; M: 7%), plaquetas 483 000/mm³, resto del laboratorio normal.

En la radiografía (Rx) y tomografía axial computada (TAC) de tórax solicitada al ingreso se observaron imágenes de ocupación alveolar, com-

FIGURA 2, PACIENTE 1. Tomografía axial computada de tórax de ingreso: infiltrados bilaterales a predominio en regiones basales con ocupación del espacio aéreo.



patibles con hemorragia pulmonar (*Figuras 1 y 2*). La saturación arterial de oxígeno (SaO₂) respirando aire ambiental fue de 98% y el contenido arterial de oxigeno (CaO₂) de 8,81 ml/100 ml sangre. La espirometría, curva flujo-volumen y pletismografía presentaron valores normales, mientras que la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se encontraba elevada (*Tabla 2*). La endoscopia rígida informó escasas secreciones hemorrágicas en vía aérea sin lesiones en la mucosa bronquial. El lavado bronco-alveolar (LBA) presentó características hemorrágicas y en el análisis de citología se observaron abundantes macrófagos alveolares cargados de hemosiderina.

Se indicó transfusión de glóbulos rojos desplasmatizados a 10 ml/kg. Los controles de laboratorio postransfusionales informaron Hto 31% y Hb 9,8 g/dl.

Se realizó dosaje de inmunoglobulinas (Ig) cuyos resultados fueron: IgA e IgE aumentadas (347 mg% y 145 UI/ml, respectivamente), IgG, IgM y C3, C4 y CH 50 normales, dosaje de anticuerpos (Ac) anticitoplasma neutrófilo (ANCA), antimembrana basal glomerular (MBG), anti-ADN, antimúsculo liso, antinucleares (FAN) moteado, IgE especifica antiproteínas de leche de vaca y de soja negativos. El paciente presentó valores elevados de IgA antitransglutaminasa (> 100 U, VN < 20 U), y de IgA antiendomisio (+ + + +). Ante la sospecha de enfermedad celíaca se realizó biopsia de intestino delgado que confirmó la presencia de una enteropatía grado III.

Con diagnóstico de síndrome de Lane-Hamilton, al tratamiento inicial con meprednisona 40 mg/día vía oral en días alternos se le incorporó una dieta libre de gluten.

Se realizaron al seguimiento controles de Hto, Hb y DLCO, cuyos valores luego de normalizarse, se mantuvieron estables. La remisión de la sintomatología clínica permitió la reducción gradual de la dosis de esteroide y su suspensión posterior luego de 4 meses. Los dosajes de Ac antitransglutaminasa y antiendomisio se negativizaron a los 5 meses de haber iniciado el tratamiento dietético.

A los 2 años del diagnóstico, el paciente continúa con dieta libre de gluten y se mantiene estable con función pulmonar y laboratorio normal (*Tabla 2*).

Paciente 2

Niño también de 13 años que consulta por presentar episodios de hemoptisis. El paciente se encontraba en estudio por anemia de 2 meses de evolución.

En el examen físico se presentó eutrófico (IMC: 23), con taquipnea (24 x min), rales subcrepitantes a predominio de ambas bases y taquicardia (110 x min). El laboratorio de ingreso mostró los siguientes resultados: Hto 13,6%, Hb 3,3 g/dl, plaquetas 411 000/mm³, TP 100%, KPTT 37 seg.

La Rx y TAC de tórax solicitadas al ingreso mostraron imágenes compatibles con hemorragia pulmonar (*Figuras 3 y 4*), la SaO₂ (aire ambiental) era de 98% y el CaO₂ de 4,6 ml/100 ml de sangre. La espirometría y pletismografía fueron normales, mientras que la DLCO presentaba valores elevados (*Tabla 3*). La evaluación de la vía aérea superior por fibrolaringoscopia fue normal. La endoscopia bronquial mostraba líquido sanguinolento en tráquea y bronquios, sin evidencia de lesiones estructurales, mientras que en el LBA se observó sangre fresca no coagulada y en el aná-

Tabla 2, Paciente 1. Evolución de la función pulmonar y de los parámetros de laboratorio

	Ingreso	30 días	60 días	150 días	1 año	2 años
CVF (%)	84	82	84	84	89	90
VEF ₁ (%)	93	95	80	81	85	91
FMF ₂₅₋₇₅ (%)	75	77	65	79	78	78
CPT (%)	72	84	72	99	98	98
DLCO	130	122	109	93	91	90
Hto (%)	26	32	33	39	40	40
Ac antitransgl.	>100 U/ml	_	_	negativo	_	negativo
Ac antiendom.	++++	_	_	negativo	_	negativo
Meprednisona (mg/día)	40	30	20	5	_	-

CVF: capacidad vital forzada. VEF₁: volumen espiratorio forzado al primer segundo. FMF: flujo medio forzado.

CPT: capacidad pulmonar total. DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono. Hto: hematocrito.

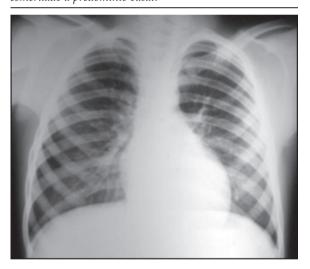
Ac antitransgl.: anticuerpos anti transglutaminasa. Ac antiendom.: anticuerpos antiendomisio.

lisis citológico se observaron abundantes macrófagos cargados de hemosiderina. Se realizó transfusión de glóbulos rojos desplasmatizados a 10 ml/kg. El laboratorio de control informó Hto 35,1% y Hb10,6 g/dl.

Los valores de IgA, IgM, IgG e IgE fueron normales y el dosaje de IgE específica antiproteínas de leche de vaca y soja, Ac ANCA c, Ac ANCA p, anti-MBG y FAN fueron negativos.

Por la evolución clínica desfavorable, el paciente recibió 2 series de 3 pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis con posterior tratamiento con meprednisona a 1 mg/kg/día durante 4 meses. Luego se agregó hidroxicloroquina 400 mg por día, a fin de intentar reducir la dosis de corticoides orales. Debido a la reiteración de episodios de hemoptisis, se realizó dosa-

FIGURA 3, PACIENTE 2. Radiografía de tórax de frente, ingreso: infiltrado algodonoso y opacidades en vidrio esmerilado a predominio basal.



je de IgA antitransglutaminasa (229 U, elevado) e IgA antiendomisio (positivo). Ante la sospecha de enfermedad celíaca asociada a hemosiderosis pulmonar idiopática se realizó biopsia de intestino delgado que informó duodenitis crónica con atrofia vellositaria.

Con la presunción diagnóstica de síndrome de Lane-Hamilton, se asoció al tratamiento inmunosupresor una dieta libre de gluten. Dada la favorable evolución clínica, de las imágenes, del laboratorio y del examen funcional respiratorio se decidió suspender la hidroxicloroquina luego de 1 mes y reducir gradualmente las dosis de esteroides hasta su suspensión luego de 8 meses de tratamiento.

El paciente se encuentra estable, sin repetir episodios de hemoptisis, a los dos años de seguimiento (*Tabla 3*).

FIGURA 4, PACIENTE 2. Tomografía axial computada de tórax: infiltrado en vidrio esmerilado a predominio basal, característico de hemorragia alveolar en resolución.

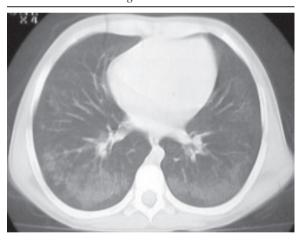


Tabla 3, Paciente 2. Evolución de la función pulmonar y de los parámetros de laboratorio

	Ingreso	90 días	270 días	2 años
CVF (%)	102	98	92	98
VEF1 (%)	98	89	85	94
FMF ₂₅₋₇₅ (%)	73	75	76	78
CPT (%)	97	97	98	119
DLCO	140	136	90	91
Hto (%)	13.6	26	38	40
Ac antitransgl.	229 U/ml	21 U/ml	1,17 U/ml	_
Ac antiendom.	+++	++	negativo	negativo
Meprednisona (mg/día)	40	30	_	_

CVF: capacidad vital forzada. VEF₁: volumen espiratorio forzado al primer segundo. FMF: flujo medio forzado. CPT: capacidad pulmonar total. DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono. Hto: hematocrito. Ac antitransgl.: anticuerpos antitransglutaminasa. Ac antiendom.: anticuerpos antiendomisio.

DISCUSIÓN

El síndrome de Lane-Hamilton es una forma de presentación poco frecuente de la enfermedad celíaca. En la actualidad existen publicados menos de 30 casos de en la bibliografía mundial, y los descriptos precedentemente, según nuestro conocimiento, son los primeros comunicados en la Argentina.⁶

En ambos pacientes de esta serie se destaca la ausencia de síntomas gastrointestinales al momento de la consulta, pero el aumento de Ac antitransglutaminasa y antiendomisio, solicitados dentro del plan de estudios de pacientes con hemorragia pulmonar, permitieron sospechar el diagnóstico de enfermedad celíaca, el cual se confirmó por biopsia intestinal.⁷ Debe destacarse, no obstante, que un 5-10% de los pacientes con enfermedad celíaca presentan asociada una deficiencia selectiva de IgA. En ellos la serología carece de utilidad y solo la biopsia de intestino permite confirmar el diagnóstico.

Actualmente se postulan dos hipótesis que explicarían la asociación entre ambas entidades. En la primera de ellas se destaca la presencia de complejos inmunitarios circulantes que actuarían tanto en la membrana basal epitelial y endotelial pulmonar como en el enterocito.⁸ La segunda hipótesis postula que en ambas entidades existiría una respuesta inmunitaria local inadecuada mediada por linfocitos T ante la ingesta de gluten en individuos predispuestos genéticamente.⁹

Así, la presentación conjunta de hemosiderosis pulmonar idiopática y enfermedad celíaca se debería al hecho de que ambas entidades comparten una misma vía inmunopatogénica.¹⁰

El tratamiento de esta entidad no se encuentra normatizado y deberá adecuarse a la evolución clínica de cada paciente en particular. 11,12 El primer paciente de esta serie recibió corticoides vía oral por un período de 4 meses. En cambio, al descripto en el caso 2 se le indicaron dos series de 3 pulsos de metil-prednisolona por vía endovenosa y luego corticoides vía oral por un período de 4 meses. Los intentos de reducir la dosis de corticoides orales resultaron en la recurrencia de la hemoptisis. Debido a la evolución clínica desfavorable se asoció al tratamiento hidroxicloroquina, la cual se suspendió al confirmarse el diagnostico de síndrome de Lane-Hamilton e introducirse una dieta libre de gluten. Ambos pacientes continuaron recibiendo tratamiento dietético y evolucionaron en forma favorable, con negativización de anticuerpos y normalización de la función pulmonar

Dado que en pacientes con hemorragia alveolar difusa resulta en ocasiones difícil lograr controlar los episodios de hemoptisis recomendamos, al igual que otros autores, que aún en ausencia de síntomas gastrointestinales se realicen estudios para enfermedad celíaca.^{13,14} De confirmarse dicha asociación, la incorporación de una dieta libre de gluten contribuye a lograr la remisión de la sintomatología y a mejorar el pronóstico de ambas entidades.¹⁵

BIBLIOGRAFÍA

- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Chest 2010;137;1164-71.
- Corte TJ, Tattersall S. Iron deficiency anaemia: a presentation of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Intern Med J* 2006;36:207-9.
- Ploier R, Emhofer J, Dorninger L, Kranzl G, et al. Inmunological aspects of a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis and celiac disease. Klin Pediatr 1998;210:409-12.
- Lane DJ, Hamilton WS. Idiopathic steatorrhoea and idiopathic pulmonary haemosiderosis. Br Med J 1971;2:89-90.
- Agarwal R A, Aggarwal AN, Gupta D. Lane-Hamilton syndrome simultaneous occurrence of celiac disease and idiopathic pulmonary haemosiderosis. *IMJ* 2006;37:65-67.
- Lennart Persson H, Vainikka LK, Eriksson HB, Wennerstrom U. Lane-Hamilton syndrome: ferritin protects lung macrophages against iron and oxidation. *Chest* 2011;139:361-7.
- Hoca NT, Dayioglu D, Opretensoy M. Pulmonary hemosiderosis in association with celiac disease. *Lung* 2006;184(5):297-300.
- Mayes DH, Guerrero ML. A few good men: a Marine with hemoptysis and diarrhea. Idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac sprue. *Chest* 2008;134(3):644-7.
- 9. Hamami S, Ghédira Besbes L, Hadded S, Chouchanes S, et al. Co-ocurrence pulmonary haemosiderosis with celiac disease in a child. *Respir Med* 2008;102(6):935-6.
- Bourus D, Panagou P, Rokkas T, Siafakas NM. Bronchoalveolar lavage findings in a young adult with idiopathic pulmonary haemosiderosis and celiac disease. *Eur Respir* J 1994;7:1009-12.
- Kiper N, Gocmen A, Ozcelik U, Dilber E, Anadol D. Longterm clinical course of patients with idiopathic pulmonary haemosiderosis (1979-1994): prolonged survival with lowdose corticosteroid therapy. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:180-4.
- 12. Ertekin V, Selimoglu MA, Gursan N, Ozkan B. idiopathic pulmonary haemosiderosis in children whit celiac disease. *Respir Med* 2006;100:568-9.
- 13. Khemiri M, Ouederni M, Khaldi F, Barsaoui S. Screening for celiac disease in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(8-9):745-8.
- Puneet M, Ritesh A, Ashutosh NA, Surinder KJ, et al. Celiac disease as a cause of unusually severe anaemia in young man with idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Respir Med* 2005;99:451-3.
- Sethi G, Singhal K, Puri A and Mantan M. Benefit of glutenfree diet in idiopathic pulmonary hemosiderosis in association with celiac disease. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:302-5.