HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA, DESAFÍO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

DIFFUSE ALVEOLAR HEMORRHAGE: A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE

Dra. Nadia Órdenes D

Pediatra Intensivista, Unidad de Paciente Crítico Hospital Roberto del Río.
Profesora Agregada, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage is a syndrome causing catastrophic respiratory failure, secondary to pathophysiological processes within the natural history of a variety of diseases and clinical conditions. Should be considered a medical emergency due to the significant morbidity and mortality associated. It represents a diagnostic challenge because symptoms and signs are often nonspecific. It requires a high level of suspicion to early recognition, essential step towards the establishment of supportive measures and specific therapy for survival.

Keywords: hemorrhage, vasculitis, pulmonary capillaries

RESUMEN

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome causante de falla respiratoria catastrófica, secundario a los procesos fisiopatológicos presentes en la historia natural de varias enfermedades y condiciones clínicas. Debe considerarse como una emergencia médica debido a la significativa morbi-mortalidad asociada. Representa un desafío diagnóstico ya que a menudo los síntomas y signos son inespecíficos, requiere un alto nivel de sospecha para el reconocimiento precoz, paso esencial para la instauración de medidas de soporte vital y terapia específica requerida para la sobrevida.

Palabras clave: hemorragia, vasculitis, capilares pulmonares

INTRODUCCIÓN

La hemorragia alveolar difusa (HAD) corresponde a un síndrome clínico, habitualmente de curso progresivo y grave, con una alta morbi-mortalidad asociada, y que requiere manejo en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con apoyo ventilatorio en una alta proporción de casos. Se caracteriza por daño a nivel de la unidad alveolo-capilar secundario al curso evolutivo de múltiples patologías y noxas, presentándose clínicamente como un cuadro de insuficiencia respiratoria severa (1-3).

La hemorragia alveolar difusa puede aparecer en el contexto de cuadros infecciosos o sistémicos agudos o en el curso natural de una enfermedad crónica conocida o que debuta como una insuficiencia respiratoria asociada a hemorragia alveolar. En adultos puede llegar a representar hasta un 9% de las autopsias y las biopsias realizadas en pacientes con diagnóstico de distress respiratorio agudo pero la real incidencia y prevalencia de la HAD no está clara ya que el diagnóstico es difícil, la histología no está siempre disponible y además puede ser no concluyente (4-6).

Correspondencia:

Dra Nadia Órdenes Duffau
Unidad de Paciente Crítico - Hospital Roberto del Río
Avenida Profesor Zañartu 1085, Independencia
Santiago de Chile
Correo electrónico: nadiaivonne2004@gmail.com

FISIOPATOLOGIA Y ENFRENTAMIENTO INICIAL

Clásicamente se describe como un cuadro de insuficiencia respiratoria, asociado a anemia ferropriva y cambios en la radiografía de tórax.

En la práctica clínica, nos enfrentamos a un paciente crítico, conectado a ventilación mecánica por una insuficiencia respiratoria grave, un patrón restrictivo en el análisis de mecánica pulmonar y con una radiografía de tórax que muestra un compromiso extenso intersticio alveolar, similar al que observamos en los cuadros de distress respiratorio agudo de cualquier etiología. Si el paciente debutó con hemoptisis o si el sangrado a través del tubo endotraqueal es significativo, obviamente que la sospecha diagnóstica es más precoz (descartada la causa o anomalía de vía aérea alta). La presencia de anemia, común en pacientes críticos, se hace llamativa cuando es persistente y no se recupera a pesar de transfusión de hemoderivados. Lo mismo ocurre con la disfunción de otros órganos. El proceso inflamatorio sistémico desarrollado a partir de una serie de noxas diferentes, con algunas particularidades en entidades definidas, sigue un curso bastante conocido en sus resultados finales y puede comprometer al organismo en forma sistémica. Incluso el pulmón puede ser resultado y no causa originaria de la gravedad del paciente. El compromiso renal sin embargo, si es significativo o si hay hematuria o signos de glomerulopatía, nos debe hacer sospechar la presencia de una enfermedad autoinmune subyacente.

En la misma línea, si el paciente tiene el diagnóstico previo de una enfermedad sistémica o autoinmune, debiera ser considerada la HAD desde el inicio, lo que no invalida la búsqueda de factores concomitantes o desencadenantes del compromiso actual (7,8). El listado de enfermedades y causas que subyacen a este síndrome es amplio y variado. Hay distintas clasificaciones también y al ser una patología poco común (más aún en la edad pediátrica), su enfrentamiento inicial es difícil (9).

Lo que sigue es una propuesta de enfoque diagnóstico a tener presente principalmente cuando la clínica es inespecífica. El objetivo es englobar las patologías según el tipo de compromiso alveolo capilar, conocer la fisiopatología y los hallazgos esperables histopatológicos, teniendo siempre en consideración que estas divisiones no son absolutas ni certeras y que puede existir concomitancia de hallazgos histológicos de varias enfermedades. También es importante precisar que en la mayoría de los casos la lesión pulmonar no es homogénea a lo largo de todo su parénquima y que puede haber áreas de hemorragia en la vecindad de áreas de pulmón normal, menos comprometido o con un patrón de daño diferente. En la inmensa mayoría de los casos no tendremos de inmediato el estudio histológico, y otras veces no será posible obtenerlo, pero cuando enfrentemos a un paciente con sospecha de hemorragia alveolar difusa, es prudente intentar clasificarlo según sus antecedentes e historia clínica en alguno de los tres grupos expuestos a continuación.

DAÑO ALVEOLAR DIFUSO (DAD)

Este término describe la secuencia de eventos que siguen posterior a un daño pulmonar agudo causado por una gran cantidad de noxas diferentes, siendo la etiología múltiple, iniciada en el parénquima pulmonar (neumonías virales, bacterianas, fúngicas, lesión por inhalación o tóxicos, trauma directo, drogas), o por compromiso pulmonar secundario a la respuesta inflamatoria sistémica que acompaña a otras condiciones graves (politraumatizado, grandes quemados, shock de distinta etiología, congestión venosa, coagulopatías, posterior a trasplantes, etc).

El término "difuso" define los cambios observados a nivel del alvéolo, donde todos sus segmentos están comprometidos, epitelio, endotelio e intersticio. No implica que todo el pulmón o parte importante de él esté dañado, pero las condiciones clínicas importantes son producidas por un extenso daño pulmonar.

En el DAD se encuentran dos etapas bien definidas, una etapa aguda cercana a la noxa donde se encuentra edema alveolar y presencia de membranas hialinas y donde hay cantidades variables de depósitos de hemorragia y fibrina. Clínicamente es en esta etapa los pacientes concentran su mayor gravedad y la necesidad de tratamiento en UCI. La segunda etapa organizativa que puede ir a la fibrosis, es el resultado de este proceso.

El compromiso principal es a nivel del epitelio alveolar, que inicia o perpetúa la cascada de la inflamación. Se movilizan células inflamatorias, se activa el sistema de la coagulación y el complemento, se liberan péptidos vasoactivos, citokinas

y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que alteran la permeabilidad vascular y producen toxicidad directa multisistémica, todo lo cual lleva a edema alveolar, necrosis y formación de membranas hialinas. Si bien puede cursar con hemorragia alveolar difusa, ésta no es tan significativa como la observada en otras entidades (10).

CAPILARITIS PULMONAR

Se refiere a las alteraciones encontradas a nivel de los pequeños vasos de la microcirculación. Histológicamente se diferencia de la vasculitis pulmonar en que ésta última compromete vasos pulmonares de cualquier tamaño, sin embargo, ambos patrones de daño pueden ser observados en las vasculitis sistémicas como primera posibilidad, al igual que en enfermedades del tejido conectivo. El hallazgo histopatológico más importante es la presencia de inflamación y necrosis en las paredes capilares que lleva a destrucción de las uniones alveolares. Se observa infiltrado inflamatorio abundante, microtrombos y coágulos de fibrina en septos intraalveolares, neutrófilos y material nuclear en el intersticio.

Es frecuente encontrar hemorragia fresca y depósitos de hemosiderina. La inmunofluorescencia puede mostrar depósito de complejos inmunes, anticuerpos antineutrófilos (ANCA) y anticuerpos anti membrana basal. Los anticuerpos antineutrófilos (ANCA) a los cuales se les atribuye un rol muy importante en la patogénesis de la vasculitis sistémica, al activar neutrófilos y monocitos, producirían una reacción cruzada con antígenos presentes en la superficie endotelial, gatillando la inflamación y el daño endotelial secundario (10,11).

Muchas de las enfermedades del espectro inmune presentan este tipo de lesión en forma generalizada o focal. Las vasculitis de pequeños vasos (capilaritis) son las más probables de encontrar en una UCI general debido a su alta propensión para afectar órganos vitales, de ahí la importancia de esta precisión. Sin embargo, en muchas situaciones no tendremos esta información, lo que obliga a abrir el espectro diagnóstico hacia las patologías que comprometen vasos más grandes o que tienen otras lesiones características en órganos distintos al pulmón.

La patogénesis de la inflamación vascular es desconocida y probablemente multifactorial (12).

El sitio involucrado, el tamaño del vaso afectado y la extensión del compromiso (renal, cutáneo, sistema nervioso central), define las características clínicas que tendrá la vasculitis en niños. Las etiologías más frecuentes de vasculitis en pediatría son el púrpura de Schonlein Henoch y la enfermedad de Kawasaki, aunque ésta última rara vez se asocia a patología pulmonar. La poliartritis nodosa, la granulomatosis de Wegener, la arteritis de Takayasu, la poliangeitis microscópica, el síndrome de Churg-Strauss y otros, son menos comunes en la edad pediátrica. Menos frecuente aún es que la forma de presentación sea el compromiso pulmonar en la forma de hemorragia alveolar (12,13).

Hay otras causas no inmunes de vasculitis que deben ser consideradas en situaciones específicas como es la vasculitis séptica producida en infecciones severas de

gérmenes oportunistas, aerobios estrictos y/o con afinidad vascular característica (Pseudomona, Aspergillus, hongos, Citomegalovirus en pacientes con SIDA y post trasplante).

HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Esta patología requiere ser considerada toda vez que estemos frente a un cuadro de hemorragia alveolar difusa, ya que típicamente se presenta en la infancia con mayor frecuencia en menores de 10 años. Se caracteriza por extensas zonas de hemorragia alveolar con presencia de glóbulos rojos y hemosiderina. No hay vasculitis, necrosis o inflamación. No compromete otros órganos fuera del pulmón y no se asocia a la presencia de anticuerpos o complejos inmunes.

Es muy poco frecuente (0,5-1 por millón), la presentación clínica más habitual es con síntomas respiratorios recurrentes y anemia (subdiagnóstico importante en este escenario), pero también puede presentarse con insuficiencia respiratoria aguda e inestabilidad hemodinámica que ponga en riesgo la vida del paciente (14-16).

La etiología es desconocida, pero podría tener un origen autoinmune no aclarado porque se puede asociar con niveles altos de IgA, enfermedad celíaca y alergia a proteína de leche de vaca (17).

El pronóstico es reservado y no predecible, algunos pacientes presentan remisión completa de la enfermedad, mientras que otros siguen un curso progresivo de daño pulmonar y hasta el 25% fallece de hemorragia pulmonar masiva (18).

Por definición, este diagnóstico es de descarte.

DIAGNÓSTICO

La clínica de insuficiencia respiratoria grave, la anemia persistente y aquella que concomitantemente se relaciona con nuevos infiltrados a la radiografía de tórax, deben movilizarlos rápidamente hacia el soporte vital requerido por el paciente. Buscar otros signos de compromiso sistémico (disfunción renal importante, serositis, lesiones cutáneas, inflamación ocular, hipertensión arterial) y la historia clínica detallada, personal y familiar, permitirá definir síntomas asociados y exposición a diversas toxas que pueden ayudar en el diagnóstico.

La hemorragia alveolar difusa de curso progresivo o episódico puede dar sintomatología como tos recurrente, compromiso del estado general, baja de peso, fiebre, mialgia, lesiones cutáneas, anemia persistente, que muchas veces llevan a un diagnóstico equivocado.

El daño alveolar difuso que acompaña a la mayoría de los casos graves respiratorios que vemos en pediatría donde claramente predomina la etiología infecciosa, puede cursar con hemorragia alveolar pero habitualmente de menor magnitud que la observada en otras etiologías. En el contexto apropiado, sin otros factores de alarma, con etiología infecciosa o tóxica clara y con sospecha de hemorragia alveolar, más aún si es autolimitada y no progresiva, no sería necesario avanzar en mayores estudios diagnósticos. Lo apropiado en estos casos es que exista un

control y seguimiento riguroso posterior.

Si la evolución del paciente es hacia el empeoramiento progresivo inexplicado y/o continúa el desarrollo de disfunción orgánica a pesar de lograr una adecuada perfusión, debe considerarse rápidamente la probabilidad de vasculitis y enfermedad autoinmune; si la hemorragia alveolar es clínicamente importante para producir disfunción respiratoria y hemodinámica, tener siempre presente la hemosiderosis pulmonar idiopática. Sólo la sospecha precoz permitirá avanzar hacia un diagnóstico y tratamiento oportuno y dirigido que pueda mejorar el pronóstico del paciente (19).

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio general son inespecíficas, los reactantes de fase aguda, la velocidad de eritrosedimentación globular, el recuento de glóbulos blancos, pueden estar en niveles altos. El resto de la bioquímica es importante para identificar la extensión del daño orgánico y para descartar o confirmar la presencia de glomerulonefritis.

El estudio inmunológico es de rigor en cuadros graves, incluye nivel sérico de inmunoglobulinas y complemento, anticuerpos específicos para discriminar entre distintas etiologías posibles: por ejemplo y en forma muy general, anticuerpos antinucleares, anti DNA en lupus sistémico; anticuerpos anti membrana basal en síndrome de Goodpasture; los ANCA asociados a vasculitis como la granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y poliangeitis microscópica; anticuerpos antifosfolípidos, factor reumatoide, etc. Las vasculitis asociadas a los ANCA son excepcionales en la edad pediátrica pero potencialmente con alto riesgo de daño a nivel pulmonar y sistémico. Ambas técnicas, de inmunofluorescencia y ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), deben realizarse siempre para aumentar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de vasculitis primarias (1,5,12,20).

Los estudios diagnósticos radiológicos tienen un rol variable según cada caso. La radiografía de tórax muestra como hallazgo más frecuente la presencia de imágenes de infiltrado intersticio alveolar, indistinguible de un cuadro de distress respiratorio producto de otra causa. La aparición de nuevas imágenes secundarias a nuevos episodios de hemorragia es más difícil de observar mientras más grave es el compromiso pulmonar. La tomografía axial computada puede ser útil para el diagnóstico diferencial de otras patologías y puede mostrar la presencia de cavitaciones, bronquiectasias, lesiones nodulares y malformaciones arteriovenosas. La resonancia nuclear magnética, los estudios cintigráficos y la angiografía también pueden tener un rol en este contexto. La ecocardiografía en manos expertas demuestra tempranamente la presencia de aneurismas coronarios en la enfermedad de Kawasaki.

Una vez sospechado el diagnóstico de HAD, se debe comprobar a través de una fibrobroncoscopia que podría identificar el lugar del sangrado. Si no hay sangrado activo, se debe realizar un lavado broncoalveolar para búsqueda de hemosiderófagos (requiere que episodio de hemorragia haya ocurrido al menos con 48 horas de anticipación), un recuento mayor al 20% se considera diagnóstico de hemosiderosis pulmonar idiopática. Recuentos menores se observan también en otras patologías oncológicas y fibrosis pulmonar idiopática. Una importancia relevante del lavado broncoalveolar es que permite el diagnóstico de etiología infecciosa, que puede

ser la causa del cuadro clínico principalmente en el paciente inmunodeprimido o ser un factor que confiere mayor gravedad a cualquier otra etiología de no mediar tratamiento antimicrobiano oportuno (21,22).

La histopatología es el gold standard para el diagnóstico de vasculitis, pero se debe considerar que la sensibilidad y especificidad es diferente entre las distintas enfermedades. Hay un grupo de pacientes donde el estudio inmunológico es negativo y sin embargo presentan capilaritis en el estudio histológico por biopsia. Si las pruebas serológicas habituales no permiten proponer un diagnóstico, la biopsia pulmonar debe ser considerada por el potencial beneficio que supone una terapia dirigida. Obtener una buena muestra puede ser muy complejo en los pacientes críticos y se deben tomar todas las medidas posibles para que el procedimiento sea lo menos riesgoso (23).

TRATAMIENTO

Tratamiento general

Incluye toda la terapia de soporte vital y control de los factores que agregan daño secundario local, sistémico o que pueden exacerbar el sangrado alveolar.

- Se deben cumplir rigurosamente todas las estrategias destinadas a prevenir la infección asociada a la atención de salud (cuidado de la piel, manejo de catéteres y dispositivos de ventilación mecánica, aislamiento protector y dispositivos de barrera en inmunosupresión previa o inducida)
- Monitorización hemodinámica invasiva y no invasiva, con búsqueda dirigida de elementos de disfunción miocárdica e hipoperfusión.
- Apoyo oportuno con inótrpos, vasopresores y/o vasodilatadores según corresponda.
- Regular la homeostasis hidroelectrolítica con énfasis en evitar la sobrecarga de volumen y la congestión venosa
- Detección y corrección de trastornos severos de la coagulación
- Uso de antimicrobianos en caso de sospecha o infección demostrada (previa toma de cultivos).

La estrategia protectora de ventilación mecánica no ha sido estudiada específicamente en la hemorragia alveolar difusa, pero es razonable suponer que incluso el uso de volúmenes corrientes menores a 6 cc por kilo de peso ideal sería lo recomendable por el grado de daño alveolo capilar observado en este síndrome. El nivel de presión positiva al final de la espiración (PEEP), que puede tener un efecto directo disminuyendo la hemorragia, se debe ajustar en relación a la distensibilidad pulmonar encontrada y los tiempos inspiratorios y espiratorios según las constantes de tiempo. Considerar siempre el beneficio de la posición prono, el uso de transfusión de glóbulos rojos para asegurar el transporte de oxígeno a nivel tisular, y ya que puede requerir fracciones inspiradas de oxígeno muy altas, en todo momento debe titularse el real requerimiento para evitar daño oxidativo por radicales libres.

No olvidar el estímulo enteral una vez lograda la estabilización del paciente (ideal primeras 24 horas desde el ingreso) ya que incide en el pronóstico de todo paciente crítico.

El soporte vital puede incluir terapia de reemplazo renal y terapia de oxigenación pulmonar extracorpórea, pero supeditado a cada caso particular según condiciones clínicas, diagnóstico y pronóstico global.

Tratamiento específico

Se refiere a las vasculitis, enfermedades del mesénquima y la hemosiderosis pulmonar idiopática. Incluye resumidamente el uso de corticoides sistémicos, inmunosupresores de distintos tipos (ciclofosfamida, azatioprina, hidroxycloquina, metotrexato), gamaglobulina endovenosa, plasmáferesis y anticuerpos monoclonales. Los corticoides sistémicos y ciclofosfamida son lo más usado para lograr la remisión del episodio agudo, mientras que la plasmaferesis se reserva para aquellos casos donde existen anticuerpos antimembrana basal y en casos refractarios, asociada a otros fármacos. La inmunoglobulina endovenosa en general es bien tolerada y tiene un rol más probado como terapia de mantenimiento, en las recidivas más que en el episodio agudo de hemorragia alveolar. Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) también representan hoy una alternativa de tratamiento, ya que los linfocitos B juegan un rol importante en la patogenia de varias enfermedades, principalmente en vasculitis asociadas a ANCA, con pocos efectos secundarios demostrados (24,25)

Existe gran variabilidad de respuesta entre las distintas enfermedades, siendo en algunas bastante evidente el beneficio y en otras muy poco concluyente. La literatura muestra abundancia de esquemas terapéuticos y asociaciones en reporte de casos y series pequeñas. En aquellas enfermedades menos frecuentes, es particularmente difícil establecer resultados categóricos en cuanto a terapia, más aún cuando dentro de la evolución natural está también la remisión espontánea (26). En adultos y algunos casos pediátricos que se presentan con hemorragia alveolar de gran magnitud, se ha usado factor VII activado directamente en la vía aérea, el cual al interactuar con su receptor tisular produce una hemostasia duradera y mejora el transporte de oxígeno a través de la membrana alveolo capilar. El efecto local podría ser superior al observado en la administración endovenosa (27-29).

El uso de tratamiento inmunosupresor u otro puede ser planteado en forma empírica en aquellos casos graves y con alta sospecha diagnóstica de enfermedad inmune, en conjunto con todos los especialistas involucrados en el caso y con información detallada a la familia, luego de haber analizado responsablemente todo el riesgo beneficio asociado a la indicación y a la luz de la mejor evidencia disponible hasta ese momento.

PRONÓSTICO

Con respecto al pronóstico, estos pacientes comparten lo observado en otras patologías que relacionan un curso desfavorable con la duración y persistencia del shock, con niveles altos de lactato plasmático, con la morbilidad asociada (ya sea aguda o crónica), con el retraso en el diagnóstico y por lo tanto en la terapia de soporte general y dirigida. Algunos trabajos proponen como marcador de pronóstico a la glicoproteína KL-6

(Krebs von den Lungen) , molécula bien estudiada en enfermedad intersticial pulmonar y del tejido conectivo. Se expresa en la superficie de los neumocitos tipo 2 y ante la injuria es liberada e ingresa al torrente sanguíneo. El nivel encontrado se correlaciona con el nivel de daño y por lo tanto con la evolución del paciente, pero no discrimina entre las diferentes patologías (30).

CONCLUSIÓN Y COMENTARIO

Sin duda que en el contexto clínico estos pacientes demandarán el máximo esfuerzo diagnóstico y terapéutico. Lo más importante es no olvidar que esta patología existe, sospecharla como diagnóstico diferencial e intentar determinar con la mayor celeridad posible una etiología probable. De este análisis surge todo el estudio posterior y lo más importante, abre la ventana para tratamientos que habitualmente no nos planteamos en un paciente crítico pero que en ciertos casos puede hacer la diferencia entre un desenlace u otro.

El autor declara no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Lara A, Schwarz M. Diffuse alveolar hemorrhage. Chest 2010; 137 (5): 1164-7.
2. Díaz J, Calamia K, Lee A. Pulmonary vasculitis in the intensive care unit. J Intensive Care Med 2011; 26 (2): 88-104.
3. Gomez J. Hemorragias alveolares difusas pulmonares. Arch Bronconeumol. 2008;44(8):428-436.
4. Susaria S, Fan L. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes in children. Curr Opin Pediatr 2007; 19 (3):314-320.
5. Demirkaya E, Luqmani R, Ayaz N, Karaoglu A, Ozen S. Time to focus on outcome assessment tools for childhood vasculitis. Pediatric Rheumatol Online J. 2011; 9:29
6. Soeiro A, Parar E, Canzian M, Farhat C, Capelozzi V. Pulmonary histopathological alterations in patients with acute respiratory failure : an autopsy study. J Bras Pneumol 2008 ; 34 (2) : 67-73
7. Martín N, Ríos J. Afectación pulmonar de las vasculitis. Arch Bronconeumol 2012; 48 (11):410-418
8. Fullmer J, Langston C. Pulmonary capillaritis in children: a review of eight cases with comparison to other alveolar hemorrhage syndromes The Journal of Pediatrics 2005; 146 (3): 376-38.
9. Ozen S, Pistorio A, Iusan S, Bakaloglu A, Herlin T, Brik R, et al EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 798-806.
10. Katzenstein A: Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. 4ª edición. Saunders. 2006. Pág: 17-42; 217-232; 261-293.
11. Cordier J, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. Semin Respir Crit Care Med. 2011; 32 (3): 310-21
12. O' Sullivan B. Pulmonary complications of Systemic vasculitides. Paediatr Respir Rev 2012;13(1):37-43.
13. Reis G. Pulmão e doenças sistémicas: Vasculites. Revista de pediatria do centro hospitalar do Porto 2012 ; vol XXI, Nº 3:S84-88.
14. Clainche L, Burgeois M, Fauroux B, Forenza N, Dommergues J, Desbois J et al. Long-Time outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. Medicine 2000; 79:318-326.
15. Caballero A, Córdoba A, Rada R. Enfoque inicial del paciente con hemorragia alveolar difusa sin vasculitis pulmonar. Rev Colomb Neumol 2012;23 (4): 118-123.
16. Chen K, Hsiao C, Huang S, Ko S, Niu C. Anemia as the sole presenting symptom of idiopathic pulmonary hemosiderosis; a report of two cases. Chang Gung Med J 2004; 27 (11) : 824-829.
17. Taytard J, Nathan N, de Blic J, Fayon M, Epaul R, Deschildre A et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013;8:161.
18. Saeed M, Woo M, Mac Laughlin E, Margetis MF, Keens TG. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary haemosiderosis. Chest 1999; 116 (3):721-725.
19. Krause M, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage pulmonary vasculitis. Immunol Allergy Clin North Am 2012; 32 (4): 587-600.
20. Gómez L, Bonilla G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. Arch Bronconeumol. 2013;49:249-60.
21. Zhang X, Wang L, Lu A, Zhang M. Clinical study of 28 cases of paediatric idiopathic pulmonary haemosiderosis. J Trop Pediatr 2010 ; 56 (6) : 386-90.
22. Milman N, Pedersen M. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Epidemiology, pathogenic aspects and diagnosis. Resp Med. 1998; 92: 902-907.
23. Colby T, Fukuoka J, Ewaskow S, Helmers R, Leslie K. Pathological approach to pulmonary hemorrhage. Ann Diagn Pathol. 2001; 5: 309-319.
24. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:211-20.
25. Stone J, Merkel P, Spiera R, Seo P, Langford C, Hoffman G, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:221-32.
26. Chin I, Loyoyan S, Keens T, Margetis M, Kato R. A physician survey reveals differences in management of idiopathic pulmonary hemosiderosis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015 ; 10:98
27. Reiter J, Colin A, Andreansky M, Shafieian M, Nares M, Ali-Dinar T. Bronchoscopic Instillation of Activated Recombinant Factor VII to Treat Diffuse Alveolar Hemorrhage in Pediatrics. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology 2015; 28(1): 63-65
28. Park J. Diffuse alveolar hemorrhage and recombinant factor VIIa treatment in pediatric patients. Korean J Pediatr 2016;59(3):105-113.
29. Park J, Kim B. Intrapulmonary recombinant factor VIIa for diffuse alveolar hemorrhage in children. Pediatr. 2015 ; 135 (1) : e216-20.
30. Kida Y, Ohshimo S, Ota K, Tamura T, Otani Y, Ume K et al. KL-6, a Human MUC1 Mucin, as a prognostic marker for diffuse alveolar hemorrhage syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2012;7:99.