HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (HPI): PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS (IPH): A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Dra. Ilse Contreras E.¹, Rosa Andrade P.²

1. Neumóloga Pediatra, Jefa de la Unidad de Broncopulmonar Infantil del Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile.

2. Neumóloga Pediatra, Unidad de Broncopulmonar Infantil del Hospital Padre Hurtado, Santiago, Chile.

ABSTRACT

We present the case-report of a one-month-old infant, admitted to the Emergency Department with hypovolemic shock secondary to pulmonary hemorrhage who required life-support measures, including vasoactive drugs and methylprednisolone pulses. She was discharged from the hospital after 13 days of evolution and then readmitted 5 days later for a new episode of hemoptysis with hemodynamic compromise. Fiberoptic bronchoscopy was performed 4 days after the first episode showed a normal anatomy, without active bleeding, with 20% of hemosiderophages in bronchoalveolar lavage. Diffuse infiltrates were found on the chest radiograph. Different studies were performed for check-out infection, heart disease, immune disease, thrombophilia, celiac disease, swallowing disorder, vascular abnormalities and allergy to cow's milk protein were negative, which led to Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis (IPH). It was managed with amino acid formula, daily oral prednisone until 6 months of age and then every other day, and permanent inhaled fluticasone. In subsequent controls, normal growth and development were found, with no recurrences up to the time of this report, at 1 year of age. The favorable evolution in this case is attributed to early diagnosis and timely treatment with systemic corticosteroids. A review of the topic of IPH in pediatrics is presented, and study and treatment algorithms are proposed.

Key Words: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis, hemoptysis, hemosiderophages, corticosteroids.

RESUMEN

Se presenta el caso de una lactante de un mes de edad, que se presentó en el Servicio de Urgencia con *shock* hipovolémico secundario a hemorragia pulmonar. Necesitó medidas de soporte vital, incluyendo drogas vasoactivas y pulsos de metilprednisolona. Egresó del hospital a los 13 días de evolución y reingresó 5 días después por nuevo episodio de hemoptisis con compromiso hemodinámico. La fibrobroncoscopia efectuada a los 4 días de evolución del primer episodio mostró una anatomía normal, sin sangrado activo, con 20% de hemosiderófagos en el lavado broncoalveolar. En la radiografía de tórax se encontró infiltrados difusos. Los estudios en busca de infección, cardiopatía, enfermedad inmunológica, trombofilia, enfermedad celíaca, trastorno de deglución, anomalías vasculares y alergia a la proteína de la leche de vaca resultaron negativos, por lo que se planteó una Hemosiderosis Pulmonar Idiopática (HPI). Se manejó con fórmula aminoacídica, prednisona oral diaria hasta los 6 meses de edad y después en días alternos y fluticasona inhalada permanente. En controles posteriores se constató crecimiento y desarrollo normal, sin recidivas hasta el momento de este reporte, con 1 año de edad. La evolución favorable en este caso se atribuye al diagnóstico precoz y tratamiento oportuno con corticoides sistémicos. Se presenta una revisión del tema de HPI en pediatría y se proponen algoritmos de estudio y tratamiento.

Palabras clave: Hemosiderosis Pulmonar Idiopática, hemoptisis, hemosiderófagos, corticoides.

INTRODUCCIÓN

La Hemosiderosis pulmonar ideopática (HPI) se define como un tipo raro de hemorragia alveolar difusa ^(1,2). Se debe sospechar en pacientes con hemoptisis, imágenes radiológicas algodonosas habitualmente bilaterales ("neumonías recurrentes") y anemia, y en pacientes con síndrome anémico de causa no precisada, con o sin síntomas respiratorios. La sobrevida mejora en la medida en que se realiza diagnóstico precoz, soporte vital y tratamiento de la anemia oportunos y terapia de mantención apropiada para evitar las recidivas. El esquema que más se utiliza actualmente para

ello, es una combinación de prednisona con azatioprina (AZA). El objetivo de este artículo es presentar un caso clínico pediátrico de HPI en el que destaca la corta edad de la paciente, la presentación aguda con shock hipovolémico, el estudio exhaustivo que permitió descartar etiologías y la buena respuesta al manejo posterior con corticoide oral e inhalado, con lo que la paciente se ha mantenido con crecimiento y desarrollo normal y sin recidivas hasta el momento de este reporte, con 1 año de edad. Además se presenta una revisión de la literatura de HPI en niños y se propone un algoritmo de estudio y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de género femenino, recién nacida de 37 semanas, pequeña para la edad gestacional, peso al nacer

Correspondencia:

Dra. Ilse Contreras

ijce180568@yahoo.es

2500 g, talla 44,5 cm. Hija única de madre de 19 años, se desconocen datos del padre biológico. Egresada de neonatología sin problemas, recibe leche materna exclusiva por 2 semanas, luego se agrega fórmula maternizada y se mantiene sana hasta el mes de vida, momento en que presenta un episodio de tos irritativa y apnea obstructiva, palidez generalizada y movimientos de extremidades. Recibe estimulación básica durante 1 minuto posterior a lo cual presenta tos húmeda con eliminación de sangre fresca por lo que consultan al servicio de urgencia del Hospital Padre Hurtado, donde ingresa polipneica y taquicárdica (FC=186/min), con SaO₂ 99%, PA 83/34 mm Hg y PAM 50, hiporreactiva, pálida y mal perfundida, por lo que se realiza manejo inicial como shock hipovolémico y se deriva a unidad de Cuidados Críticos. En los exámenes de ingreso destaca PCR = 0, hematocrito = 27,2% (Hb = 9,6 mg/dl), plaquetas normales, gases venosos con pH = 7,26 y PCO₂ = 56,7 mmHg, protrombina 60%, TTPA 37,4 e INR 1,41. La ecocardiografía precoz es normal y la radiografía de tórax al ingreso muestra infiltrados alodonomosos difusos bilaterales (Figura.1).

Figura 1. Lactante de 1 mes de edad, con hemoptisis. Radiografía de tórax de ingreso muestra infiltrado alodonomoso bilateral difuso.

En cuidados críticos se maneja con ventilación mecánica (VM), transfusión de hemoderivados por descenso de hemoglobina a las 8 horas de evolución, y drogas vasoactivas. Debido a la gravedad del cuadro se administran tres bolos de metilprednisolona (mPSL), además de ácido tranexámico y antibióticos con base empírica hasta tener hemocultivos negativos, con lo que se observa rápida mejoría clínica y se logra extubar tres días después, continuando corticoterapia con prednisona oral en dosis de 2 mg/kg/día. La paciente se realimenta a las 24 hrs del ingreso con fórmula aminoacídica. Al cuarto día de evolución se realiza fibrobroncoscopia (FBC) y lavadobroncoalveolar (LBA), que muestra anatomía normal, sin sangrado activo; posteriormente se informa 20% de he-

mosiderófagos. Los anticuerpos c-ANCA, p-ANCA, ANA y anti DNA son negativos y los exámenes de orina, normales. La paciente evoluciona favorablemente y egresa a los 12 días con fórmula láctea altamente hidrolizada, famotidina, fluticasona inhalada 125 mcg cada 12 horas y prednisona oral 1 mg/kg/día.

Cinco días después reingresa a urgencia con historia de tos y hemoptisis posterior a la alimentación, con clínica de shock hipovolémico. Se maneja con volumen, transfusión de glóbulos rojos, drogas vasoactivas, tres bolos de mPSL y ventilación mecánica, con lo que mejora rápidamente. Una vez estabilizada se alimenta con fórmula aminoacídica estricta y se inicia prednisona en dosis de 2 mg/kg/día. La radiografía de tórax a los 9 días de evolución es normal. En esta oportunidad se realizan nuevos exámenes complementarios: angio TAC, normal; endoscopia digestiva alta, gastropatía erosiva corpo-antral y úlcera gástrica posterior forest III (aspiración); estudio de trombofilia negativo (alza tardía del dímero D); estudio de enfermedad celíaca negativo; video deglución normal; precipitinas de proteína de leche de vaca negativas.

Posteriormente se mantiene prednisona en la dosis descrita durante 1 mes y al cabo de este lapso se cambia a hidrocortisona oral, con el objetivo de aportar el corticoide en forma más fisiológica, en dosis de 1 mg c/12 horas (equivalente a 1 mg /Kg/día de prednisona) durante 2 meses, luego se reduce al equivalente a 0.5 mg/kg/día por 1 mes y finalmente se deja con esta dosis en días alternos en forma permanente. A esto se agrega fluticasona inhalada 125 mcg cada 12 horas, alimentación con fórmula completamente hidrolizada más suplemento habitual de vitaminas ACD y en el seguimiento se agrega esomeprazol por sospecha de reflujo y gastritis erosiva. En el último control, a los 12 meses de edad, se encuentra asintomática, sin nuevos episodios de hemoptisis, sin anemia, con sobrepeso y desarrollo psicomotor normal.

DISCUSIÓN

Los síndromes de hemorragia alveolar difusa tienen muy baja incidencia en niños^(3,4). Entre ellos está la hemorragia pulmonar (HP), descrita en 1864⁽⁵⁾, que se define como la presentación de episodios recurrentes de hemorragia alveolar difusa, que causa acumulación anormal de hemosiderina en los macrófagos alveolares, engrosamiento de la membrana basal alveolar y a largo plazo fibrosis. La presencia de esta entidad sin una causa demostrable constituye la HPI. Su presentación clínica es muy variable, puede tener un comienzo brusco o insidioso y la tríada clásica de hemoptisis, anemia e infiltrados radiológicos no siempre está presente. Se presenta principalmente en la primera década de la vida y los síntomas más frecuentes son anemia, tos, fiebre y disnea, con o sin hemoptisis^(6,7,8,9), por lo que muchas veces se hace el diagnóstico inicial erróneo de neumonía bacteriana y anemia por otras causas, especialmente en los casos sin hemoptisis^(10,11) y se describe un retraso diagnóstico de 30 meses en promedio^(9,12). Por ello, es importante sospechar HPI en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias recurrentes asociadas a anemia e incluso, en pacientes con anemia refractaria en los que se haya descartado otras causas^(13,14).

Los reportes de HPI en lactantes menores son escasos. El primer caso publicado en Chile, en el año 1958, corresponde a una paciente de 9 meses que se presentó inicialmente con anemia hemolítica aguda sin síntomas respiratorios, en contraste con el hallazgo de infiltrados radiológicos que hicieron sospechar posteriormente una HPI⁽¹⁵⁾. Otros reportes en lactantes corresponden a un niño cubano de 11 meses de edad⁽¹⁶⁾, uno español de 32 días de vida⁽¹⁷⁾ y un neonato belga de 3 semanas de vida⁽¹⁸⁾.

La patogenia de la HPI no ha sido completamente aclarada. Ciertos agentes patógenos ambientales podrían estar involucrados, como lo sugiere un brote de 10 casos en lactantes descrito en Cleveland, donde se encontró significativamente mayor presencia de *Stachybotrys atra* toxigénica y otros hongos en el ambiente intradomiciliario de los pacientes, en comparación con los controles⁽¹⁹⁾. Asimismo, en Houston, USA se informó de un caso pediátrico de HP en que se aisló *Stachybotrys* en el LBA y también en zonas húmedas de su hogar^(20, 21). También se ha planteado la posibilidad de que existan factores genéticos involucrados en la patogenia de esta entidad, la que estaría apoyada por el hallazgo de dos hermanos afectados⁽²²⁾ y por el hecho de que ésta se presenta con más frecuencia y gravedad en personas con síndrome de Down⁽²³⁾. Sin embargo, no se ha logrado describir un gen causal. La hipótesis de un agente tóxico químico capaz de desencadenar el daño fisiopatológico observado en la HP está avalada por la descripción de varias series de pacientes pediátricos con una alta proporción de individuos procedentes de áreas rurales con intenso uso de pesticidas^(8, 24, 25). Finalmente, no está claramente establecida la presencia de fenómenos inmunoalérgicos en la patogenia de la HPI. Hay cierta evidencia con base en la respuesta al tratamiento inmunosupresor, el hallazgo de complejos inmunes en el plasma en la mayor parte de los pacientes, la descripción de desarrollo de enfermedades autoinmunes a largo plazo en aproximadamente 25% de los pacientes⁽²⁶⁾ y la asociación de HPI con enfermedad celíaca en el síndrome de Lane-Hamilton⁽²⁷⁾ y con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) en el síndrome de Heiner^(28, 29), pero no se ha logrado demostrar claramente una relación causal.

El estudio de un paciente con hemoptisis o hemorragia pulmonar se debe orientar a confirmar el diagnóstico y descartar las posibles causas. Se debe solicitar radiografía de tórax, hemograma, función renal, estudio de coagulación e inmunológico, ecocardiograma. La FBC precoz permite visualizar lesiones, lugar del sangramiento, cuerpos extraños, malformaciones, tumores; la endoscopia digestiva alta ayuda en el diagnóstico diferencial y a descartar erosión o hemorragia del tracto digestivo. El diagnóstico definitivo de HP se realiza por LBA para búsqueda de hemosideróforos (HMS) entre los 3 y 14 días de evolución, según la recomendación basada en el estudio de Epstein en modelo murino⁽³⁰⁾. Posteriormente se puede profundizar el estudio inmunológico, con el objetivo de descartar enfermedad celíaca, APLV y otras enfermedades autoinmunes. En la Figura 2 se resume este algoritmo de estudio.

Los hallazgos en la radiografía de tórax no son específicos ni patognomónicos de HPI. Se describe la presencia de imágenes alodonzas simétricas y cambiantes que

Figura 2. Algoritmo de estudios de paciente con hemoptisis o hemorragia pulmonar. Adaptado de Godfrey⁽¹⁾.

fx. Renal: función renal, **F. Quística:** fibrosis quística, **HP:** Hemosiderosis pulmonar, **AI:** autoinmune, **C:** complemento, **FR:** factor reumatoide, **ANCA:** anticuerpos antinucleares, **ENAS:** anticuerpos antinucleares extraíbles, **APLV:** alergia a la proteína de la leche de vaca, **E celíaca:** enfermedad celíaca, **HPI:** hemosiderosis pulmonar idiopática.

predominan alrededor de los hilios y en las bases, respetando las áreas costofrénicas. El escáner (TAC) de tórax con cortes en espiración, permite descartar lesiones cavitarias, bronquiectasias y malformaciones y puede mostrar opacidades en vidrio deslustrado, de predominio en zonas posteriores y basales, además de fibrosis en panal de abeja en caso de enfermedad crónica.

La biopsia pulmonar en HPI está indicada en caso de sospecha de enfermedades sistémicas, en búsqueda de inflamación, necrosis, vasculitis y granulomas y para realizar inmunofluorescencia y microscopía electrónica. En casos idiopáticos no aparecen estos hallazgos y se observa solamente la clásica "brown induration" dada por la presencia de eritrocitos en alvéolos e intersticio y de HMS, además de grados variables de fibrosis intersticial.

La función pulmonar tiene alteraciones características en la HP que se pueden utilizar para el seguimiento⁽²⁵⁾. Se describe un patrón restrictivo, con aumento de la difusión de CO durante el episodio agudo debido a que la hemoglobina presente en los alvéolos capta este gas.

En cuanto al pronóstico y tratamiento, los avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta entidad, así como el desarrollo de las medidas de soporte vital, han permitido avanzar en el manejo precoz y oportuno y reducir significativamente la mortalidad.

En la Figura 3 se presenta un algoritmo de tratamiento adaptado de Jacobs y cols, en el que se recomienda efectuar el rescate vital del paciente antes de confirmar el diagnóstico con bolos de metilprednisolona y luego enfrentar la fase aguda con prednisona en dosis de 2 mg/kg/día durante 2 semanas. Si el niño responde bien a esta terapia se agrega AZA (azatioprina) en dosis de 3 a 5 mg/kg/día,

Figura 3. Algoritmo de tratamiento para Hemosiderosis Pulmonar Idiopática en pediatría. Adaptado de Jacobs y col, Centro de Alergia e Inmunología de Kansas ⁽³¹⁾.

mPSL: metilprednisolona, HCQ: hidroxiclороquina, AZA: azatioprina, CFM: ciclofosfamida, Fe: hierro, CI: corticoide inhalado.

disminuyendo gradualmente los esteroides en las siguientes 4 a 6 semanas; esto, porque según este autor la AZA logra un control seguro y efectivo de los síntomas y permite minimizar o eliminar la dosis de esteroides sistémicos. La adición de corticosteroides inhalados (ICS) durante la reducción gradual de los esteroides, se basa en informes de casos aislados que sugieren menor necesidad de prednisona oral con el uso de ICS. Si los síntomas se repiten después de la disminución gradual de los esteroides, se debe administrar prednisona oral durante 1 a 2 semanas adicionales. Si se desarrollan síntomas durante la reducción gradual de los esteroides, la dosis de prednisona oral se debe aumentar a 2 mg/kg/día durante 2 a 4 semanas y a continuación intentar reducirla nuevamente. En otras modalidades de tratamiento se inicia hidroxiclороquina (HCQ) en dosis de 3 a 5 mg/kg/día en forma simultánea con los esteroides, o ciclofosfamida (CTX) en dosis de 1 a 2 mg/kg/día, en pacientes con respuesta desfavorable a los corticoides orales ⁽³¹⁾.

Por lo general no se describe anemia después de la resolución de los episodios de sangrado agudo, de modo que no se recomienda usar hierro de mantención, ya que el depósito de este elemento en el pulmón puede predisponer a fibrosis pulmonar.

Existen muy pocos casos descritos en la literatura en lactantes menores, por lo que la experiencia en la terapia

en niños pequeños es escasa. Se sabe que algunos pacientes responden muy bien al uso de corticoides como terapia única y toleran bien la reducción progresiva sin presentar efectos adversos, por lo que fue la modalidad elegida en el paciente que aquí se presenta. Sin embargo, ante el riesgo potencial de recidivas se podría plantear agregar AZA. Se debe realizar un seguimiento estricto de esta paciente al menos durante toda la edad pediátrica.

En el caso que aquí se describe se destaca la corta edad de la paciente, la presentación aguda y grave, con hemoptisis asociada a shock hipovolémico, el estudio exhaustivo que se llevó a cabo en búsqueda de causas y el manejo precoz y prolongado con corticoides que permitió su sobrevida y buena evolución al momento de este reporte.

CONCLUSIONES

La HP es una condición muy poco frecuente en la edad pediátrica, pero es grave y potencialmente mortal, por lo que es importante pensar en ella en caso de hemoptisis o anemia refractaria, asociada o no a síntomas respiratorios e instaurar precozmente el tratamiento. El término HPI se debe reservar para aquellos pacientes en que no se encuentre la causa de la HP después de un estudio amplio y detallado con

los modernos métodos de diagnóstico.

La revisión del tema permitió actualizar algoritmos de estudio y tratamiento con base en lo descrito en la literatura. En edades precoces de la vida, como el caso acá descrito, aún hay poca experiencia descrita, se desconoce el período óptimo a tratar, que medicamentos asociar o no a los corticoides orales y los potenciales efectos adversos a largo plazo de un tratamiento prolongado. No existe aún un consenso del mejor esquema a seguir en este grupo etéreo, por lo cual se hace imperiosa la necesidad de futuras series de casos que permitan esclarecer estas interrogantes, determinar el pronóstico a largo plazo de estos pacientes y avanzar en mejores medidas terapéuticas.

El seguimiento permanente con evaluación clínica y de función pulmonar de estos pacientes es fundamental para evaluar la actividad de la enfermedad y para detectar el eventual desarrollo de una enfermedad autoinmune a futuro.

REFERENCIAS

- Godfrey S. Pulmonary hemorrhage/hemoptysis in children. *Pediatric Pulmonology* 2004; 37:476-84.
- Coss-Bu JA, Sachdeva RC, Bricker JT, et al. Hemoptysis: a 10-year retrospective study. *Pediatrics* 1997; 100; E7: 1-4
- Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Swedish children. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 584-88.
- Ohga S, Takahashi K, Miyazaki S, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 994-95.
- Virchow R. Die krankhaften Geshwulste. Berlin: August Hirschwald; 1864. p. 26-240.
- Saeed MM. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721-5.
- Taytard J, Nathan N, New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8;161: 1-7
- Zhang, Luo. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *J Int Med Res*. 2019 Jan; 47: 293-302.
- Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr* 2007; 44: 333-38.
- Chin CI et al. A physician survey reveals differences in management of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10-98.
- Koker SA, Gözmen S, Oymak Y, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis mimicking iron deficiency anemia: a delayed diagnosis. *Hematol Rep* 2017; 9: 7048-50.
- Rubilar L, Maggiolo J, Girardi G, González R. Hemosiderosis pulmonar idiopática: Evolución de 5 niños. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74:186-92.
- Castellazzi L, Patria MF, Frati G, Esposito AA, Esposito S. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. *J Pediatr*. 2016; 86. Epub 2016 Sep 20.
- Siu KK, Li R, Lam SY. Unexplained childhood anaemia: idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Hong Kong Med J* 2015; 21: 172-74.
- Espinoza J, Simppendorfer E, Hasbún J: Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Rev Chil Ped* 1958; 29: 20-22.
- Rivero. Hemosiderosis pulmonar idiopática, presentación de caso. *Revista Cubana de Pediatría*. 2012; 84:293-300
- Martínez Carapeto I, Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla, España. Carta al Editor. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:e22-e23
- Limme B, Nicolescu R, Misson JP. Neonatal pulmonary hemosiderosis. *Case Rep Pediatr*. 2014;2014:463973. doi:10.1155/2014/463973
- Etzel RA, Montaña E, Sorenson WG, Kullman GJ, Allan TM, Dearborn DG. Acute pulmonary hemorrhage in infants associated with exposure to *Stachybotrys atra* and other fungi. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:757-62.
- Elidemir O, Colasurdo GN, Rossmann SN. Isolation of *Stachybotrys* from the lung of a child with pulmonary hemosiderosis. *Pediatrics*. 1999; 104: 964-6.
- Hossain MA, Ahmed MS, Ghannoum MA. Attributes of *Stachybotrys chartarum* and its association with human disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 200-208.
- Beckerman RC, Taussig LM, Pinnas JL. Familial idiopathic pulmonary haemosiderosis. *Am J Dis Child*. 1979; 133: 609e11.
- Alimi A, Taytard J et al. Pulmonary hemosiderosis in children with Down syndrome: a national experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, BioMed Central, 2018, 13: pp.60.
- Cassimos CD, Chrysanthopoulos C, Panagiotidou C. Epidemiologic observations in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pediatr* 1983; 102:698.
- Hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI): seguimiento de 12 pacientes (1995-2015). Maggiolo J, Rubilar L, Girardi G, Pavón D. Unidad de neumología Hospital Exequiel González Cortés, Chile. *Neumología Pediátrica* 2016; 11: 98
- Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B, Forenza N, Dommergues JP, Desvós JC, Bellon G, et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 318-26.
- Nacaroglu HT, Sandal OS, Bag O, et al. Association of celiac disease with idiopathic pulmonary hemosiderosis; Lane Hamilton Syndrome. *Iran J Pediatr*. 2015; 25: e3312.
- Heiner DC, Sears JW, Kniker WT. Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia, and pulmonary hemosiderosis. *Am J Dis Child*. 1962 May;103:634-54.
- Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, et al. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 545-52.
- Epstein CE, Elidemir O, Colasurdo GN, Fan LL. Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model. *Chest* 2001; 120: 2013-20.
- Jacobs M, Jacobs Z, Guajardo J. Infantile Pulmonary Hemosiderosis. *Webmed Central Paediatrics* 2010;1(10): WMC00907.