Hemosiderosis pulmonar idiopática con ausencia de IgA Secretora *

DRA. EDA LAGOMARSINO F. **, DR. HERNAN TABOADA L. **, DRA. MARTHA PRUYAS A. ***,
DR. RICARDO SOERENSEN ****.

Desde que Virchow en 1864 describió por primera vez la Hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) como induración café del pulmón, se han agregado numerosas publicaciones que totalizan alrededor de 200 casos (1 a 5).

La característica de la enfermedad es el depósito de hemosiderina en el intersticio pulmonar, debido a crisis repetidas de hemorragias intraalveolares de etiología no precisada satisfactoriamente, que llevan si el paciente sobrevive lo suficiente, a la fibrosis pulmonar con insuficiencia respiratoria. El hierro depositado en el pulmón no es reutilizado para la producción de hemoglobina causando anemia ferropriva (6).

En el último tiempo se ha dado importancia a los factores inmunológicos en la etiopatogenia de esta enfermedad, por lo que nos parece de interés relatar un caso de HPI, con test de Coombs positivo que llevó a practicar un estudio inmunológico más detallado.

CASO ANATOMO-CLINICO

Observación clínica C. B. S. Sexo femenino

Ingresa por primera vez el 28 de Agosto de 1968 con 2 años y medio de edad, por presentar bronconeumonía y anemia hipocroma con 18% de hematocrito (Hto). Fue tratada con transfusión de sangre y penicilina sódica en dosis habituales, con lo que se obtiene rápida mejoría. Se da de alta a los 16 días con tratamiento de sulfato ferroso y control.

Reingresa el 7-X-69 con grave compromiso del estado general, insuficiencia cardiorrespiratoria y dolor abdominal con Hto 14% y Hb 4gr %, reticulosis 7%. Resto del hemograma normal. El test de Coombs di-

recto fue intensamente positivo (+++). El mielograma reveló hiperplasia eritroblástica y aumento de las células plasmáticas. Con el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune se indica tratamiento con prednisona 4mg. por Kg. día por medio, previa transfusión de 300 cc. de sangre. Se obtiene regresión del cuadro, dándose de alta a los 34 días en buenas condiciones.

Tercer ingreso el 15-XII-69 motivado por una neumonitis intersticial y recaída de su anemia con Hto 23%, Hb 7%, reticulocitos 10%, leucocitos 16.500 con 12% de baciliformes, Test de Coombs positivo (+); proteínas plasmáticas: totales 7,1 gr %; albúminas 75,8%, Alfa II 4,8%; Beta 9,7%; Gama 6,5%. Células de Lupus (—); orina normal; radiografías óseas normales.

Se interpreta como una recaída de su anemia autoinmune y se agrega al tratamiento de Prednisona, Penicilina.

Cuarto ingreso el 30 de Abril de 1970. Con igual sintomatología agregándose desgarro hemoptoico. Hto. 23%, Hb 6 gr %, reticulocitosis 12%, hipocromía + + +. La Rx de tórax demuestra sombras nodulares bilaterales, diseminadas como motas de algodón, planteándose el diagnóstico de HPI. (Fotos I y II). Se practica punción pulmonar, comprobándose el diagnóstico con la presencia de abundantes hemosiderófagos (microfotografía 1); Ferremia 79, TIBC 400 µg %. Se continúa con Prednisona, agregándose sulfato ferroso 0,20 x 3 veces al día. Después del alta se sigue en tratamiento ambulatorio con Prednisona permanente, presentando pequeñas crisis que necesitaron hospitalización en dos oportunidades entre los años 1971 y 1972, hasta que el 25 de Julio de 1972 presenta una última crisis que le provoca el fallecimiento en 3 días, a la edad de cinco y medio años.

Mielograma (10-X-69): Hiperplasia eritroide microcítica (42%). Hemosiderina (—).

En 1.000 células: Linfocitos 15,7%.

Linfocitos hiperbasófilos 1,9%

Células plasmáticas 5%

Histiocitos 0,3%.

* Presentación preliminar al Congreso de Pediatría del Cincuentenario. (30 de Mayo al 2 de Junio de 1973).

** Depto. de Pediatría, Hospital Sótero del Río, U. Católica.

*** Depto. Anatomía Patológica, Hosp. Sótero del Río, U. Católica.

**** Depto. Inmunopatología, Instituto Bacteriológico.

Foto N° 1: Radiografía de Tórax obtenida durante una crisis. Sombras nodulares bilaterales que semejan motas de algodón.

Microfotografía N° 1: Punción pulmonar mostrando macrófagos cargados con hemosiderina.

Foto N° 2: Detalle de la radiografía anterior.

Microfotografía N° 2: Tejido pulmonar macrófagos cargados con hemosiderina (en color negro) y rama de arteria pulmonar con estructuras laminares. Azul de Prusia x 500.

ESTUDIO INMUNOLOGICO

	Marzo 1971	Junio 1972		Valores normales
	Suero	Suero	Saliva	Suero
<i>Electroforesis</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>		<i>Normal</i>
Ig G (U/ml)	288	262	14	161 ± 43
Ig M (U/ml)	280	284	< 1	160 ± 27
Ig A (U/ml)	176	177	indicios *	177 ± 66
C ³ (mg %)	140	144		150 ± 50
Transferrina (mg %)	361	459		273 ± 32
Haptoglobina (mg %)	15	30		198 ± 57
<i>Test de Coombs directo:</i>				
Anti β γ	(+)	(-)		
Anti Ig G	(+)	(-)		
Anti Ig M	(-)	(-)		
Anti C 3	(+)	(+)		
Anticuerpos antinucleares	+ 1:100	+ 1:100		

* No se logró cuantificar la Ig A 11S por no contar con un standard Ig A 11S en esa fecha. En salivas normales se encuentra siempre presente la Ig A 11S en un sistema de doble difusión.

Microfotografía No 3: Ganglio linfático del mediastino: células plasmáticas en regular cantidad, algunas de ellas binucleadas y otras de mayor tamaño, escasas células monocitoides - Pas. 500.

Anatomía Patológica:

Pulmones: Izquierdo 300 grs. Derecho 380 grs. Aumentados de tamaño y de consistencia; al corte secos, de color ocre. Microscópicamente con acentuada hemosiderosis, evidenciada en abundantes células en alvéolos y macrófagos en tabiques con hemosiderina (azul de prusia). Tabiques alveolares ligeramente engrosados con células redondas pequeñas semejantes a linfocitos con algunos grumos Pas + en su citoplasma; no se encontraron células plasmáticas. En algunas ramas de la arteria pulmonar, la tinción de azul de prusia para hemosiderina evidenció estructuras laminares de intenso color azul, en parte en relación con fibras elásticas (Microfotografía No 2).

Ganglios linfáticos del mediastino: aumentado de tamaño, de hasta 2,5 cm. de diámetro, firmes al corte, de color pardo oscuro. Microscópicamente con arquitectura general conservada; hemosiderina en algunos macrófagos; células plasmáticas, algunas de ellas de mayor tamaño y con escaso material Pas + en su citoplasma; una que otra célula monocitoide aislada libre en los senos (Microfotografía No 3). Reacción para fierro positivo en algunos vasos circundantes.

En los demás órganos: corazón, hígado, páncreas, bazo, suprarrenales, riñones y encéfalo, no se encontraron alteraciones macro ni microscópicas como tampoco pigmento de hemosiderina. No se practicó examen macroscópico de glándulas salivales, intestino, ni médula ósea.

COMENTARIO.— El caso presentado no ofrece duda de que se trata de una HPI. Demuestra una vez más, las dificultades que se tiene en el diagnóstico inicial. (7 a 10). En nuestro medio la anemia ferropriva es frecuente en el lactante, incluso hasta después del 2º año de vida (11 a 13) y las infecciones respiratorias presentan la primera causa de mortalidad infantil. Una dificultad adicional en nuestro caso, fue el hecho de acompañarse la anemia de test de Coombs positivo y de un componente hemolítico que enmascaró la hipocromía y la ferropenia. Fueron las imágenes

radiológicas características las que hicieron sospechar el diagnóstico que fue confirmado por la punción pulmonar (14 a 21). Entre los hallazgos inmunológicos debemos destacar la presencia de Ig G y complemento en el glóbulo rojo (test de Coombs con antisuero específico). El estudio de las inmunoglobulinas séricas demostró un aumento moderado de Ig G e Ig M en tanto la fracción Ig A estaba dentro de lo normal, llamando la atención la baja concentración de Ig A en la saliva (22 a 25).

En concordancia con estos hallazgos podemos destacar el aumento entre 5 y 10 veces en las células plasmáticas en el mielograma y en los ganglios mediastinales, en tanto no existían en el pulmón, donde se encontraron focos de células linfocitoideas semejantes a las que se encuentran en la macroglobulinemia.

La fracción B₁ C (C₃) del complemento era normal en el suero y las haptoglobinas se encontraron en un 10 y 20% de lo normal. Este último hecho se interpretó como debido a hemólisis de tipo inmunológico (Coombs positivo) pero también podría deberse en parte a la reabsorción de hemoglobina de los glóbulos rojos extravasados en el pulmón.

No corresponde al caso descrito por Krieger y Brough (26) en que se encontró un defecto de las Ig A sérico y hemosiderosis generalizada, lo que se interpretó como una disfunción de la célula reticular que no sería capaz de movilizar el Fe y promover la síntesis de IgA.

DISCUSION.— Existen múltiples interpretaciones para explicar la etiopatogenia de esta enfermedad. Para Glauzman y col. (27) se trata de una alteración primitiva congénita del tejido elástico pulmonar. Como esta falta en los casos de evolución fatal rápida, el fenómeno sería secundario al depósito de hemosiderina en el pulmón. Castro, Freire y Cordeiro (28) interpretan las hemorragias como debidas a modificaciones de la permeabilidad de los capilares pulmonares secundarias a crisis de hiperesplenismo, dado que en algunos casos, la esplenectomía atenúa la enfermedad. Pero en la mayoría de los casos el hiperesplenismo falta. Tampoco se explica la repercusión exclusiva sobre el pulmón. Joseph y Job, (29) creen que la causa estaría en una anomalía anatómica o funcional de la vascularización pulmonar. No han sido encontradas en la mayoría de los casos estudiados. Steiner (30) postula una etiología inmuno-alérgica. Las hemorragias serían producidas por una reacción antígeno - anticuerpo desencadenada por un agente sensibilizante desconocido y de acción selectiva en las paredes alveolares, que produciría vasodilatación capilar, ectasia y aumento de la permeabilidad, con el consecuente exudado y extravasación sanguínea hacia el alvéolo. Apoyaría esta teoría la frecuen-

cia con que se encuentran eosinófilos, la presencia ocasional de aglutininas frías, Coombs positivo y el resultado aparentemente beneficioso de los corticoides e inmunosupresores. Heiner y col. (31) han relacionado la HPI con una alergia a la leche de vaca, pero esta no se demuestra en la mayoría de los casos.

Otro hecho que apoya la existencia de mecanismos inmunológicos es la descripción, con creciente frecuencia en adultos jóvenes de la asociación de H. P. con glomerulonefritis difusa aguda (Síndrome de Goodpasture) que es generalmente progresivo (31 a 34). Esta enfermedad sería una forma de transición hacia las enfermedades del colágeno como la poliarteritis nodosa y el síndrome de Schönlen Hennoch (35). Los trabajos de Crucksok con anticuerpos fluorescentes o marcados con I 131 han demostrado similitud antigénica entre los capilares del alvéolo y del glomérulo. Con suero antipulmón se han obtenido en las ratas, lesiones del riñón. Por otra parte, Duncan (36) en estudio con fluorescencia y microscopio electrónico observa la presencia de partículas semejantes a virus (mengovirus) y la presencia de Ig G y B₁ C (C₃) globulina en la membrana basal glomerular. Los autores no pudieron demostrarlo en el pulmón. Ellos creen que la lesión pulmonar en el síndrome de Goodpasture, sería provocado por un virus o grupo de virus ante las cuales el organismo produciría anticuerpos que se fijarían en el riñón y que secundariamente se produciría una inflamación glomerular.

Con los hallazgos inmunológicos de nuestra paciente, podríamos avanzar la siguiente hipótesis patogénica como una explicación de la HPI. El déficit del sistema inmunosecretor (Ig A) del sistema respiratorio determina en éste, un sitio vulnerable, de menor resistencia frente a una noxa (virus, grupo de virus, antígeno no identificado). El sistema inmunológico respondería con anticuerpos de tipo Ig G y/o Ig M que tienen la propiedad de fijar y activar el complemento que a través anafilactotoxinas (C₃ y C₅) y/o de su acción lítica (C₉) produciría las lesiones tisulares inflamatorias que llevan a la hemorragia intraalveolar. Un epifenómeno de este proceso sería, en raras ocasiones, la fijación de inmunoglobulinas y complemento al glóbulo rojo con la consiguiente hemólisis como sucedió en nuestra paciente.

Estos hallazgos nos parecen importantes porque coinciden con los de Duncan que encuentra Ig G y C₃ en la membrana basal glomerular en el Síndrome de Goodpasture y de Martínez (37) y de Koffer (38) que destacan anticuerpos, anti-membrana basal glomerular en los eluidos de riñón y pulmón.

La virtual ausencia de Ig A secretora (saliva) con normalidad en el nivel sérico podría ser explicada por:

1) un defecto, a nivel de las células epitelial, de producción de la pieza secretoria y el ensamble de las moléculas de Ig A básicas. Este no sería el caso de nuestro enfermo, ya que no encontramos células plasmáticas en el pulmón; 2) Ausencia de células inmunosecretorias en el pulmón ya sea de origen congénito o por defecto de nidación o por destrucción local por algún factor no conocido.

Hay numerosos trabajos que relacionan el déficit de Ig A a enfermedades autoinmunes (39) lo que hace posible postular esta asociación en la HPI. En una revisión Amman (40) recientemente descubrió un caso de HP con deficiencia de Ig A lo que indirectamente apoyaría nuestro planteamiento.

Como se ha demostrado que hay en juego mecanismos inmunológicos, puede esperarse un beneficio del tratamiento con inmunosupresores como los corticoides y derivados de la 6 mercaptopurina o ciclofosfamida que están siendo preconizados por la literatura más reciente (41-42).

En nuestro caso recurrimos a la Prednisona que se prefiere en el tratamiento de anemias hemolíticas autoinmunes y que frente a la HPI tendría además la ventaja de su acción antifibroblástica con lo que vimos una atenuación de las crisis y una prolongación de los períodos de bienestar clínico intercrisis.

* Los autores agradecen a los Drs. Martín Etchart y Helman Rosenberg por su revisión de la anatomía patológica de este artículo.

RESUMEN

Se presenta un caso de hem siderosis pulmonar idiopática con test de Coombs positivo para Ig G y C₃. El estudio de inmunoglobulinas séricas demostró aumento moderado de Ig G e Ig M, normalidad de Ig A en tanto en saliva la tasa de Ig A fue de 0.153 U/ml.

En el estudio anatómico patológico llama la atención la ausencia de células plasmáticas en el árbol respiratorio en que se encuentran focos de células linfocitoideas. En base de estos hallazgos se plantea como hipótesis patogénica un déficit inmunosecretor de la mucosa respiratoria que es compensado por la producción de Ig M — Ig G que por su propiedad de fijar y activar complemento provocan las hemorragias alveolares características de la enfermedad. Por ser esta una enfermedad rara, nos parece de interés comunicar estos hechos que deberán ser confirmados con otros casos para llegar a conclusiones valederas.

SUMMARY

A case of Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis with positive Coombs test for Ig G and C₃ is presented. The study of serum immunoglobins showed normal levels of Ig A and moderate increase of Ig G and Ig M — Ig A saliva levels were non significant.

In Pathology, lymphocytoid cells foci were found in the respiratory tract, but an absence of plasma cells is remarked. An increase of plasma cells in mediastinal nodes and bone marrow is detected.

Based on these findings, the following hypothesis is advanced: an immunosecretory deficiency of the respiratory mucosa being balanced by Ig M and Ig G production, which in turn by its complement fixin and activating peculiarity, would start the alveolar hemorrhage, characteristic of the disease.

As this is a rare pathologic entity, it seems to us to be worthy of interest to record these facts which must be verified with those of other cases in order to reach conclusions of real validity.

REFERENCIAS

- 1.— *Matsomatis, N.; Karpousas, J.; Apostolopoulon, E.; Messautakis.*— Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children, *Arch. Dis. Child.* 43: 307, 1968.
- 2.— *Livingstone, C. S.; Boezarow, B.*— Idiopathic pulmonary hemosiderosis in a newborn. *Arch. Dis. Child.* 42: 543, 1967.
- 3.— *Wang, H.; Naiman, L.*— Wilson Mikity syndrome and pulmonary hemosiderosis. *J. Pediatr.* 78: 50, 1971.
- 4.— *Espinoza J.; Simpfendorfer, E.; Hasbún, J.*— Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Rev. Chile Ped.* 29: 20, 1958.
- 5.— *Vera, M.; Faivovich, A.; Reid, A.*— Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Rev. Med. Chile*, 86: 598, 1958.
- 6.— *Apt, L.; Policove, M.; Ross, J. P.*— Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: Study of anemia and iron distribution using radioiron and radiochromium. *J. Clin. investigation.* 56: 1150, 1957.
- 7.— *Soergel, K. H.*— Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatrics* 19: 1101, 1957.
- 8.— *Gilman, P. A.; Zinkland, W.*— Severe idiopathic pulmonary hemosiderosis in the absence of clinical or radiologic evidence of pulmonary disease. *J. Pediatr.* 75: 118, 1969.
- 9.— *Empananza, E.; Hasbún, J.; Vildósola, J.; Olcese, A.*— Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Rev. Chile. Ped.* 34: 607, 1963.
- 10.— *Schwarzemberg, J.; Fritis, A.; Figueroa, R.; Reid, A.*— Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Rev. Chile. Ped.* 29: 115, 1958.
- 11.— *Winter, A.; Taboada H. et al.*— Incidencia de anemia y ferropenia en el lactante chileno. *Rev. Chile. Ped.*, 41: 1035, 1970.
- 12.— *Winter, A.; Taboada H. et al.*— Anemia hipocroma ferropriva en el lactante. *Rev. Chile. Pediat.* 32: 649, 1961.
- 13.— *Delgado, M. C.; Winter, A.; Taboada, H.*— Curva de absorción de Fe en la anemia ferropriva. VI Congreso Panamericano de Química y Farmacia Bs. Aires, 1966.
- 14.— *Alendort, L. M.; Lord, G. P.*— Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Arch. Int. Med.* 120: 220, 1967.
- 15.— *Bece, J.; Manhood J.; Moreno, L.*— Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Rev. Chile. Ped.* 36: 445, 1968.
- 16.— *Coates, R.; Bellamy, J.*— Idiopathic pulmonary hemosiderosis *Ann. Inter. Med.* 55: 672, 1961.
- 17.— *Soergel, K. H.; Sommers, Sh.*— Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Am. J. Med.* 32: 499, 1962.
- 18.— *Hasbún, J.; Burdach, R.; Vidósola, J.*— Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Pediatría*. 1, 148, 1958.
- 19.— *Hohan, R.; Vargas, L.; Steger, A.*— Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Rev. Chile. Ped.* 32: 387, 1961.
- 20.— *Muñoz, A.; Penroz, L.; Ipinza, I.; Barros, O.*— Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Pediatría* 3: 161, 1960.
- 21.— *Repetto, G. et al.*— Idiopathic pulmonary hemosiderosis *Pediatrics* 40: 24, 1967.
- 22.— *Savilahti, E. et al.*— Ig A deficiency in children. *Arch. Dis. Child* 46: 663, 1971.
- 23.— *Soerensen, R.; Stagno, S.; Hurtado, R.*— Desarrollo de la inmunidad humoral. Determinación de inmunoglobulinas séricas. (Ig G - Ig M) en lactantes de tres meses a dos años de edad. *Pediatría* 14 15, 1971.
- 24.— *Hurtado, R.; Soerensen, R.; Meléndez, M.*— Desarrollo del sistema del complemento. *Pediatría* 14: 11, 1971.
- 25.— *Hurtado, R.; Soerensen, R.; Parada, O.*— Desarrollo de la inmunidad humoral. Determinación de

- inmunoglobulinas séricas. (Ig G o, Ig M) en madres y recién nacidos normales de término. *Pediatrics* 14 19, 1971.
- 26.— *Krieger, I.; Brough, J.*— Gamma - A Deficiency and hypochromic anemia due to effective iron mobilization. *Engl. J. Med.* 276: 886, 1967.
 - 27.— *Glauzman, E.; Walthard, B.*— Idiopathische progressive braune Lungeninduration in Kindesalter mit hereditärer Hämoptysie, intermittierender sekundärer Anämie und Eosinophilie und embolischer Herdnephritis. *Monatsschr. Kinderh.* 88: 1, 1941.
 - 28.— *Cordeiro, M.*— Un cas d'hemosiderosis pulmonaire idiopathique guéri par spléctomie. *Helvet. Paediat. Acta* 7: 501, 1952.
 - 29.— *Joseph, R.; Job, J. C.; Gentil, C.*— L'Hemosiderose pulmonaire idiopathique; une observation avec revue de la littérature. *Arch. Franc. Pediat.* 14: 36, 1957.
 - 30.— *Steiner, B.*— Essential pulmonary hemosiderosis as an immunohematologic problem. *Arch. Dis. Child.* 29: 391, 1954.
 - 31.— *Heiner, D. C.; Sears, J.*— Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. *A. J. Dis Child.* 103: 634, 1962.
 - 32.— *Maccioni, A.; Herrera, P.; Espinoza, J.*— Hemorragia pulmonar y Nefritis. *Rev. Chile. Ped.* 36: 216, 1965.
 - 33.— *Howakowski, A.; Grove, R.; King, L.*— Goodpasture Syndrome: Recovery from severe pulmonary hemorrhage after bilateral nephrectomy. *Ann. Intern. Med.* 75: 243, 1971.
 - 34.— *Repetto, G. et al.*— Hemosiderosis pulmonar y glomerulonefritis *Pediatrics*, 10: 40, 1967.
 - 35.— *Solberg, C.*— Glomerulonephritis with initial lung purpura (Goodpastures Syndrome) *Acta. Med. Scan.* 186: 401, 1969.
 - 36.— *Duncan, D.; Drummond, K.; Michael, A.; Verner, R.*— Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis. Report of six cases and study of the renal lesion by the fluorescent antibody technique and electron microscopy. *Ann. Intern. Med.* 62: 920, 1965.
 - 37.— *Martinez, J. S. Kohler, P. F.*— Variant Goodpasture's Syndrome: The need for immunologic criteria in rapidly progressive glomerulo nephritis and hemorrhagic pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 75: 67, 1971.
 - 38.— *Koffer, D.; Sandson, J.; Cann, R.; Kunkel, H.*— Immunologic studies concerning the pulmonary lesions in Goodpasture's Syndrome *Amer J. Path* 54: 293, 1969.
 - 39.— *Cassidy, I. T. et al.*— Selective Ig A deficiency in connective tissue — disease: *N. Engl. J. Med.* 280: 275, 1969.
 - 40.— *Amman, A. J.; Hong, R.*— Selective Ig A deficiency and autoimmunity *Cm Expe. Immunol.* 7: 833, 1970.
 - 41.— *Steiner, B.; Nabrady, J.*— Immunoallergic, Lung purpura treated with azathioprine. *Lancet.* 1: 140, 1965.
 - 42.— *Steiner, B.*— Immunoallergic, Lung purpura treated with azathioprine and with splenectomy and azathioprine. *Helv. Paediatr. Acta* 24: 413, 1969.