



Scan to know paper details and
author's profile

Treatment of Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Systemic Lupus Erythematosus

Caicedo OA, Medina MA, Papasidero SB & Caracciolo JA

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is associated with numerous pleuropulmonary complications. Although rare, diffuse alveolar hemorrhage (DAH) represents a life-threatening cause of acute respiratory failure in patients with SLE.

Keywords: NA

Classification: DDC Code: 616.77 LCC Code: RC924.5.L85

Language: English



LJP Copyright ID: 392875

London Journal of Medical and Health Research

Volume 22 | Issue 12 | Compilation 1.0



© 2022. Caicedo OA, Medina MA, Papasidero SB & Caracciolo JA. This is a research/review paper, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution- Noncom-mercial 4.0 Unported License <http://creativecommons.Org/licenses/by-nc/4.0/>), permitting all non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Treatment of Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Systemic Lupus Erythematosus

Tratamiento De La Hemorragia Alveolar Difusa Secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico

Caicedo OA^a, Medina MA^o, Papasidero SB^p & Caracciolo JA^{co}

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) se asocia con numerosas complicaciones pleuropulmonares. Aunque es poco frecuente, la hemorragia alveolar difusa (HAD) representa una causa potencialmente mortal de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con LES.

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is associated with numerous pleuropulmonary complications. Although rare, diffuse alveolar hemorrhage (DAH) represents a life-threatening cause of acute respiratory failure in patients with SLE.

I. INTRODUCCIÓN

La hemorragia alveolar difusa (HAD) en pacientes con Lupus Eritematoso sistémico (LES) es una manifestación pleuro-pulmonar rara pero potencialmente catastrófica y con una alta mortalidad, caracterizada por la extravasación de glóbulos rojos hacia el espacio alveolar pulmonar debido a la interrupción de la interfaz alvéolo-capilar. La prevalencia en grandes cohortes de pacientes con LES como RELESSER y GLADEL es de 0,8 y 1,1%, respectivamente (1,2); y su incidencia varía entre 1.2 a 5.3% según series más pequeñas. Hasta un 23% de las HAD autoinmunes son secundarias a LES, otras causas posibles son las vasculitis asociadas a anticuerpos anti citoplasma del neutrófilo (ANCA), la enfermedad anti membrana glomerular así como otras enfermedades del tejido conectivo (3). La HAD debe distinguirse de otras situaciones tales como: infecciones, coagulopatías, embolismo pulmonar y

edema agudo pulmonar cardiogénico y no cardiogénico (4,5). Clásicamente, el standard of care (SOC) del tratamiento consiste en pulsos de metilprednisolona (MPD) y ciclofosfamida (CF) (6,7) y, en casos refractarios, se puede recurrir a plasmaféresis (PF), inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) (6,7) o en algunos casos a rituximab (RTX) (8).

La principal causa de infiltrados pulmonares en pacientes con LES son las infecciones pulmonares. Sin embargo, ante cuadros graves como este; la HAD debe ser considerada debido a su alta mortalidad la cual oscila entre 28 a 64% (10,11) pudiendo deberse a actividad de la enfermedad, infecciones o ambas (12,13) y las variables que se asocian a esta mortalidad son el requerimiento de ventilación mecánica, la infección nosocomial o de la comunidad, la trombocitopenia, LES neuropsiquiátrico (LESNP), el requerimiento de diálisis, el puntaje del SLEDAI y del APACHE II (10, 11,12,13,14,15).

El diagnóstico de HAD se basa en la presencia concomitante de: infiltrados alveolares densos en tres cuartas partes o más de los campos pulmonares en la radiografía de tórax; insuficiencia respiratoria de inicio agudo, y descenso de la hemoglobina mayor a 3g/dl (5,22).

La HAD puede ser la forma de presentación de la enfermedad en 10 a 20% de los casos (5) o aparecer en pacientes con LES establecido, frecuentemente asociado a nefritis lúpica activa, trombocitopenia, hipocomplementemia, compromiso neuropsiquiátrico, así como con altos puntajes en el SLEDAI (5,13,16). El síntoma más frecuente es la disnea y un 60% tienen hemoptisis en la presentación inicial (3,5). La radiografía de

tórax muestra un infiltrado alvéolo-intersticial, alveolar bilateral o unilateral, y en raras ocasiones derrame pleural (4).

En la TC se puede encontrar la imagen de empedrado o “crazy paving”, que resulta de un patrón reticular fino sobre un fondo de “vidrio esmerilado” o el signo de “bronquio oscuro” (17).

El LBA debe realizarse dentro de las primeras 48 horas con el objetivo de confirmar la HAD y excluir infección concomitante, y puede mostrar macrófagos cargados de hemosiderina (hemosideróforos) mediante la reacción de Perls (4). Un LBA negativo no excluye la infección (9).

En casos dudosos puede recurrirse a la resonancia magnética (18) o a la biopsia pulmonar (BP) (4). La BP en pacientes diagnosticados de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) de causa desconocida ha demostrado HAD en pocos casos sin aumentar la mortalidad (19), y suele demostrar hemorragia alveolar “blanda”, o sin capilaritis y depósitos de inmunocomplejos en la pared alveolar (5). Por lo que la BP podría realizarse en pacientes con LES e infiltrados pulmonares de causa no determinada e hipoxemia.

El perfil de autoanticuerpos, que incluye anti-ADN, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, anti-beta2-glicoproteínas I, anti-Sm, anti-Ro, anti-La y anti-RNP, no parece ser diferente en los pacientes con LES y HAD comparado con pacientes con LES sin HAD (20). Sin embargo, en pacientes con síndrome antifosfolípidos (SAF) concomitante la tromboembolia pulmonar (TEP), debe excluirse (21). No hay trabajos realizados sobre el uso de los anticuerpos como predictores de recurrencia de la HAD, así como de su utilidad en el monitoreo de la misma.

Entre un 36 a 57% de pacientes tienen una infección concomitante con la HAD al momento del diagnóstico (9,10,22). La infección al debut de la HAD o durante la internación se asocia a mayor mortalidad (9,22). El tratamiento de las mismas debe hacerse en forma empírica hasta recibir los resultados de los cultivos y en pacientes que

recibían corticoterapia antes del “flare” se debería cubrir además pseudomona aeruginosa y streptococo pneumoniae resistente a betalactámicos (23), así como Staphylococcus aureus (24). Aspergillus y Citomegalovirus (CMV) deben considerarse (9). Es recomendable además buscar infecciones ocultas que podrían reactivarse con la inmunosupresión tales como tuberculosis, hepatitis B, y estrongiloidiasis (5).

II. TRATAMIENTO

El SOC de tratamiento de la HAD consiste en GC a altas dosis asociados a CF y, en casos refractarios, se puede recurrir a PF, IGIV (6,7) o en algunos casos a RTX.

El uso de GC no debe retrasarse ante el diagnóstico de HAD. La sospecha de infección no debe ser una contraindicación siempre y cuando se use concomitantemente antibióticos (4,13). A dosis de 1 mg/kg/día de prednisona no parecen aumentar la mortalidad en pacientes con SDRA (25), sin embargo, no está muy claro el efecto en pacientes con sepsis grave o shock séptico concomitante (26). No hay evidencia de alta calidad sobre cuál es la dosis diaria y cuánto debe durar el tratamiento con GC. Barile et al (22) en un estudio retrospectivo que incluyó 34 pacientes, mostró que un esquema de pulsos “masivo” de hasta 8 gramos de MPD se asoció a menor mortalidad que el esquema convencional de 3 gramos. Sin embargo, esta observación no parece reproducirse en otros trabajos (9,10,11,13). Por otro lado, hay un reporte del uso de un esquema “multitarget” en flare severo con HAD donde se redujo la dosis inicial de corticoides a no más de 20 mg/día de prednisona precedido de pulsos de 125 mg y 250 mg/día en 3 días, con respuesta favorable (27). Se necesitarían estudios con adecuada validez que intenten responder estas preguntas.

La CF es un inmunosupresor con acción sobre los mecanismos de la inmunidad celular y humoral, la frecuencia del uso de CF es variable en las distintas series (9,10,15,22), así como su efecto sobre la mortalidad. Von Ranke et al. en una revisión sistemática encontró que su uso precoz se asocia a menor mortalidad (28). No hay evidencia

de su uso en pacientes que estén cursando concomitantemente infección, por lo que sería prudente excluir la presencia de la misma.

El uso precoz de PF no tiene impacto sobre la mortalidad en pacientes con HAD (28), sin embargo, ante HAD refractaria a GC y al inmunosupresor podría usarse (6). Es recomendable el uso de PF en pacientes que tienen concomitantemente; microangiopatía trombótica (7), anticuerpos anti-MBG (29), o manifestaciones neurológicas tales como mielopatía, síndrome confusional agudo y neuropatía refractaria al SOC (30).

Las IGIV son productos biológicos con 90% IgG polivalente, extraídas de donantes individuales con efecto inmunomodulador, cuyo mecanismo de acción depende del bloqueo de receptores Fc de los macrófagos y células dendríticas, regulación de la apoptosis, neutralización de auto- anticuerpos y citoquinas, inhibición de la cascada de activación del complemento, disminución de la respuesta al INF α , y expansión de las células Treg (31). En general el uso de IGIV es seguro, aunque deben usarse con precaución en pacientes con síndrome anti fosfolípidos (SAF) concomitante ya su administración se asocia a mayor incidencia de eventos tromboembólicos (32). Se ha descrito falla renal aguda con vacuolización tubular o “nefrosis osmótica” en pacientes que reciben IGIV por lo que se deben usar con precaución en pacientes con nefritis lúpica con deterioro del filtrado glomerular concomitante y evitar aquellos preparados que contienen sacarosa (33). El uso de IGIV en pacientes con LES y déficits de IgA se asocia a reacciones anafilácticas graves. La frecuencia del déficit de IgA en pacientes con LES es de un 5 a 6% y claramente es más frecuente que en la población general (34). Excepcionalmente se reportó meningitis aséptica (35), y la incidencia de transfusión related acute lung injury (TRALI) en pacientes con enfermedades autoinmunes es desconocido.

La frecuencia de uso de IGIV en HAD no supera al 39% en las diferentes series (11,12,15). La evidencia del uso de IGIV proviene de un solo estudio retrospectivo (11) y de reportes de casos.

Shent et al (11) no encontró diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que sobrevivieron a un episodio de HAD y aquellos que no, con respecto al uso de IGIV, sin embargo, el diseño de este estudio no permite sacar conclusiones adecuadas. El protocolo que se usa con más frecuencia en la práctica clínica implica una infusión de IGIV en dosis altas, que consiste en una cantidad total de 2 g/kg de peso corporal, generalmente dividida en cinco dosis diarias de 400 mg/kg (7) para minimizar el riesgo de eventos adversos. Las IGIV deberían considerarse en monoterapia o asociados a GC en aquellos pacientes con enfermedad activa a pesar del SOC (6,7) o en aquellos que tengan concomitantemente trombocitopenia (6,7), pseudoobstrucción intestinal (7), compromiso neurológico como neuropatía periférica refractarias (7,30), que cursen embarazo, infección concomitante que contraindique el inmunosupresor (6,7) o historia previa de hipogammaglobulinemia primaria.

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico con acción anti CD20. Hay reportes sobre el uso de RTX con dos dosis intravenosas de 1 gramo separadas entre sí por 14 días (8,36), así como terapia “multitarget” con RTX y CF (27) o RTX con IGIV (37). RTX podría además ser útil en casos de HAD recurrente (13, 37,38).

Se ha descrito el uso de factor VII recombinante activado en HAD refractaria (7,39).

El soporte ventilatorio no difiere del paciente con SDRA y se ha reportado mejorías con modos limitados por presión tales como Airway pressure release ventilation (APRV) (40), y en caso de insuficiencia respiratoria hipoxémica refractaria con insuficiencia cardíaca aguda grave podría recurrirse a la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) proporcionando tiempo adicional para que actúen los inmunosupresores (41).

Micofenolato de mofetil (MFM) es un inmunosupresor con acción inhibitoria de la síntesis de purinas, después de lograr la remisión de la HAD, el MMF es una opción para mantenerla (7).

Tratamiento Recomendado De La Had

HAD grave	GC +/- pulsos + CyC y/o RTX y/o IGIV y/o PF
HAD refractaria	PF o IGIV o RTX +/- ECMO +/- factor VIIr
HAD recurrente	GC + RTX
HAD en remisión	MFM

III. CONCLUSIONES

La HAD es una complicación potencialmente mortal del LES, y afortunadamente infrecuente. Puede ser la forma de presentación del LES, frecuentemente asociada a nefritis. El tratamiento de la HAD requiere un manejo multidisciplinario y debe hacerse tan pronto se confirme el diagnóstico. El SOC consiste en el uso de glucocorticoides e inmunosupresores. En casos refractarios debe considerarse el uso de PF, IGIV y RTX.

BIBLIOGRAFÍA

- Haye Salinas M, Caeiro F, Saurit V, Alvarellos A, Wojdyla D, Scherbarth H et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus*. 2017; 26(13):1368–1377.
- Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, Rúa-Figueroa I, López-Longo F, Galindo-Izquierdo M et al. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1):280.
- de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, Picard C, Antoine M, Fleury-Feith J et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. *Respir Med*. 2012; 106(7):1021–1032.
- Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest*. 2000; 118(4): 1083–1090.
- Zamora MR, Warner ML, Tudor R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76 (3):192–202.
- Pons-Estel B, Bonfa B, Soriano E, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(11):1549–1557.
- Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC et al. Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin*. 2019;15(1):3–20.
- Montes-Rivera G, Ríos G, Vilá LM. Efficacy of Rituximab in a Systemic Lupus Erythematosus Patient Presenting with Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Case Rep Rheumatol*. 2017; 2017:6031053.
- Rojas-Serrano J, Pedroza J, Regalado J, Robledo J. High prevalence of infections in patients with systemic lupus erythematosus and pulmonary haemorrhage. *Lupus*, 17(4), 295–299.
- Finucci Curi P, Pierrestegui M, Ortiz A, Ceccato F, Paira S. Pulmonary hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations and prognosis. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(9):375–379.
- Shen M, Zeng X, Tian X, Zhang F, Zhang X. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a retrospective study in China. *Lupus* 201; 19 (11); 1326–1330.
- Araujo D, Borba E, Silva C, Campos L. Alveolar hemorrhage: distinct features of juvenile and adult onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012; 21(8):872–877.
- Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with

- systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Reumatol Clin.* 2014;10(4):248–253.
14. Martinez-Martinez M, Sturbaum A, Alcocer-Varela J, Merayo-Chalico J. Factors associated with mortality and infections in patients with systemic lupus erythematosus with diffuse alveolar hemorrhage. *J Rheumatol.* 2014;41(8):1656-1661.
15. Masoodi I, Sirwal IA, Anwar SK, Alzaidi A, Balbaid KA. Predictors of Mortality in Pulmonary Haemorrhage during SLE: A Single Centre Study Over Eleven Years. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(1):92-96.
16. Xu T, Zhang G, Lin H, Xie Y, Feng Y et al. Clinical Characteristics and Risk Factors of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus: a Systematic Review and Meta-Analysis Based on Observational Studies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019.
17. Ayub I, Manimaran N, Sundaram S. Dark bronchus sign: a subtle indication of diffuse alveolar haemorrhage. *BMJ Case Reports* 2019, 12(7):1.
18. Hsu B, Edwards III D, Trambert M. Pulmonary hemorrhage complicating systemic lupus erythematosus: Role of MR imaging in diagnosis. *AJR* 1992; 158(3):519-520.
19. Ortiz G, Garay M, Mendoza D, Cardinal-Fernández P. Impact and safety of open lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Med Intensiva.* 2019;43(3):139–146.
20. Kwok SK, Moon SJ, Ju JH, Park KS, Kim W, Cho CS et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus.* 2011;20(1):102-107.
21. Isshiki T, Sugino K, Gocho K, Furuya K, Shimizu H, Sekiya M. Primary Antiphospholipid Syndrome Associated with Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Thromboembolism. *Intern Med.* 2015;54 (16): 2029-2033.
22. Barile L, Jara L, Medina-Rodríguez F, García-Figueroa J. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6(5):445-448.
23. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett J, Campbell G, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):27-72.
24. Von Ranke FM, Zanetti G, Hochegger B, Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state of the art review. *Lung.* 2013;191(1):9-18.