

# HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA EN GRANULOMATOSIS BRONCOCENTRICA CON ASPERGILOSIS ASOCIADA

E. MARTINEZ ALFARO, F. HERRERO HUERTA, J. RAMOS FREIXA, J.M. SANCHEZ NIETO, J. CAMPILLO FUENTES y A. PAGE DEL POZO

Servicios de Medicina Interna y Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

Se presenta el caso de una paciente de 70 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica, que presenta un cuadro de hemorragia pulmonar difusa con hemoptisis franca, disnea aguda, hipoxemia, anemia e infiltrados alveolares en la radiografía de tórax. No pudiendo diagnosticarse por métodos incruentos, fue precisa la realización de toracotomía y biopsia pulmonar. Los hallazgos anatomopatológicos fueron compatibles con granulomatosis broncocéntrica con aspergilosis asociada.

*Arch Bronconeumol 1986; 6:282-284.*

Diffuse alveolar haemorrhage in bronchocentric granulomatosis with associated aspergillosis

We report a 70 years old female patient with an history of chronic renal failure who presented diffuse alveolar haemorrhage with gross hemoptysis, acute dyspnea, hypoxemia, anemia, and alveolar infiltrates on the chest roentgenogram. Since it was not possible to establish the diagnosis by non-invasive means, thoracotomy and lung biopsy were required. Pathological findings were consistent with bronchocentric granulomatosis with associated aspergillosis.

## Introducción

La granulomatosis broncocéntrica es una rara entidad anatomopatológica, descrita por Liebow en 1973<sup>1</sup>, caracterizada por una reacción granulomatosa necrotizante, circunscrita a la luz de pequeños y grandes bronquios, que puede asociarse con frecuencia al *aspergillus*<sup>2</sup>. No se ha descrito hasta la fecha hemorragia pulmonar difusa en dicha entidad, como en el caso que publicamos a continuación.

## Observación clínica

Se trata de una mujer de 70 años, con antecedentes personales de infecciones urinarias de repetición desde su juventud, cólico nefrítico expulsivo 20 años antes, cifras de urea elevadas en los últimos 10 años, histerectomizada 15 años antes por metrorragias e intervenida de un prolapso vesical cuatro años antes. La enfermedad actual comienza en junio del 84 ambulatoriamente, con un cuadro de tos productiva con expectoración verdosa que posteriormente se hizo hemoptoica y fiebre de 39 °C. En la Rx de tórax aparecían infiltrados nodulares de unos 2 cm de diámetro, en ambos campos pulmonares. Se prescribió tratamiento antibiótico con el cual desaparecieron la fiebre y los infiltrados pulmonares, aunque persistió tos con expectoración hemoptoica, febrícula, astenia y anorexia; con esta clínica ingresa la enferma la primera vez en el hospital en agosto de

1984. En la exploración impresionaba la enfermedad crónica, con febrícula, estertores crepitantes en la mitad inferior de ambos hemitórax y una úlcera corneal derecha. En la analítica destacaba una Hb de 8,9, Hto 28%, VSG 80, BUN 53, creatinina 3,5, sedimento urinario con proteinuria ++ y 14-16 hematíes por campo. La radiografía de tórax mostraba infiltrados intersticiales basales bilaterales. Se realizó una broncoscopia que sólo evidenció sangre en LII, la citología fue negativa para células neoplásicas y la biopsia transbronquial también negativa. En cuanto al estudio de la función renal, las urografías iv. mostraron un riñón derecho hipoplásico, anulado, un riñón izquierdo con litiasis en el cáliz superior, una masa en parénquima renal y un megauréter. Con la ecografía se demostró que la masa renal correspondía a dos quistes renales que se puncionaron y la citología informó de quistes renales simples. Con tratamiento antibiótico la enferma mejoró clínica y radiológicamente, controlándose en consultas externas y permaneciendo durante 4 meses asintomática. El segundo ingreso es en enero de 1985, por un cuadro de una semana de evolución de tos con expectoración hemoptoica franca, dolor torácico pleurítico, sibilancias diseminadas y aumento progresivo de la disnea. En la exploración la enferma estaba afebril con palidez mucocutánea, taquipnea y crepitantes metálicos en la mitad inferior de ambos hemitórax. En la analítica destacaba una Hb de 6,3 g, Hto 20%, BUN 40, creatinina 3, en el sedimento urinario proteinuria ++ y 20-25 hematíes por campo, la pO<sub>2</sub> era de 87, pCO<sub>2</sub> 33. En la radiografía de tórax apareció un patrón alveolar bilateral en la mitad inferior de ambos hemitórax (fig. 1). Se hizo el diagnóstico de sospecha de hemorragia alveolar difusa, trasfundiéndose dos unidades de concentrado de hematíes el primer día. En días posteriores presentó un agravamiento de la anemia e insuficiencia respiratoria, (PO<sub>2</sub> = 56 con O<sub>2</sub> al 40%) por lo que precisó nuevas transfusiones e instauración de tratamiento esteroideo; inicialmente con bolos de 1 g durante 3 días y posteriormente 1 mg/Kg peso/día, mejorando de forma apreciable clínica, radiológica y gasométricamente. Las exploraciones complementarias

Recibido el 1-10-1985 y aceptado el 4-6-1986.



Fig. 1. Radiografía de tórax. Patrón alveolar bilateral en la mitad inferior de ambos hemitórax.

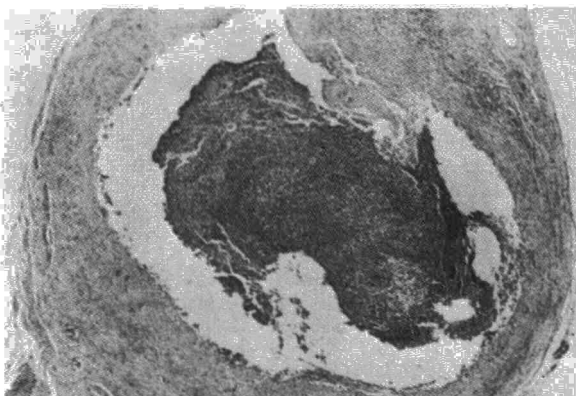


Fig. 2. Biopsia pulmonar. Cavidades quísticas de contenido necrótico e inflamación granulomatosa parietal (H-E  $\times 4$ ).

encaminadas al diagnóstico etiológico de la hemorragia alveolar difusa fueron las siguientes: espectro protéico, inmunolectroforesis, cuantificación de Ig y cifras de C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> normales; ANA, AntiDNA, látex, fenómeno LE, VDRL, crioglobulinas, HBsAg, anticuerpos antimembrana basal circulantes negativos; cultivos, Ziehl y citología de esputos negativos. La broncoscopia informó de hemorragia no activa en el árbol bronquial; la biopsia transbronquial no fue representativa y el lavado bronquioalveolar fue negativo para células neoplásicas con abundantes hemosiderofagos. En el examen ORL se apreció una faringitis atrófica sin otras alteraciones. El examen oftalmológico informó de leu-

coma cicatricial en ojo derecho. Ante la negativa de los datos obtenidos se realizó una biopsia pulmonar por toracotomía. La cuña pulmonar mostraba cavidades grandes, que ya se vieron macroscópicamente, rellenas de contenido necrótico y limitadas por tejido inflamatorio granulomatoso, compuesto por células gigantes, histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y cierto grado de fibrosis (fig. 2). Se observó la continuidad directa de algunos bronquios con cavidades necróticas, indicando el carácter broncocéntrico de las lesiones granulomatosas, con necrosis de la pared bronquial (fig. 3). En la pared de las cavidades se hallaron abundantes hongos con hifas septadas y ramificadas en Y indicativas de aspergillus (fig. 4). Los campos alveolares mostraban abundantes macrófagos descamados conteniendo hemosiderina en su interior. Los hallazgos microscópicos son compatibles con granulomatosis broncocéntrica con micosis asociada por aspergillus y hemosiderosis alveolar local atribuible a la hemoptisis previa. La inmunofluorescencia fue negativa.

### Discusión

La granulomatosis broncocéntrica (GB) es una entidad poco frecuente, y los pacientes afectados, pueden presentar asma asociado con o sin aspergillosis concomitante<sup>2, 3</sup>, tratándose éstos de pacientes más jóvenes que los no asociados a asma.

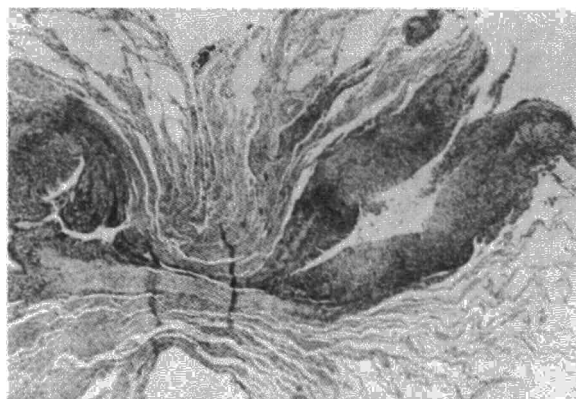


Fig. 3. Continuidad entre bronquios y áreas necrótico-granulomatosas (H-E  $\times 4$ ).

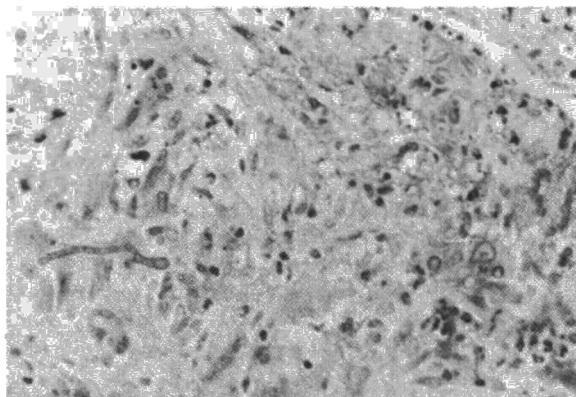


Fig. 4. Inflamación granulomatosa en pared bronquial con hifas de aspergillus (PAS  $\times 20$ ).



Tampoco hay una clara preferencia por las mujeres<sup>4-6</sup>.

En cuanto a la clínica puede haber una sintomatología claramente pulmonar de tos, hemoptisis, disnea, dolor torácico etc, o inespecífica con fiebre, malestar general, etc. La patogenia de la GB no está clara, incluso se duda que sea una enfermedad; es probable que se trate de una respuesta de los bronquios a determinados estímulos<sup>7,8</sup>.

Como manifestación extrapulmonar de la GB y en posible relación con la misma se ha descrito escleritis<sup>9</sup>, como presentaba nuestra paciente.

No hay descrita asociación de GB con hemorragia intrapulmonar difusa<sup>10,12</sup>. Nuestra enferma presentaba síntomas cardinales de hemorragia alveolar difusa tales como hepatitis franca, opacidades alveolares en la Rx de tórax, anemia aguda, y disnea con hipoxemia<sup>12</sup>. El diagnóstico se confirmó con la broncoscopia y posterior evolución clínica y radiológica. En la broncoscopia no se observó ninguna lesión sangrante focal activa en el árbol bronquial, teniendo la sangre una distribución bilateral y difusa que originó las imágenes radiológicas antes citadas. Dado que no se obtuvo nada más que una muestra biopsica por minitoracotomía no podemos asegurar con certeza absoluta el mecanismo lesional origen de la hemorragia, así como tampoco asumir una generalización secundaria de la misma a partir de un foco lesional. No obstante la imagen de la radiografía de tórax junto con los otros criterios mencionados de hemorragia alveolar difusa hacen poco común la forma de presentación de esta enfermedad. Dado que se trata de una forma difusa de GB, el sangrado activo y simultáneo en distintos puntos del árbol bronquial simula perfectamente las enfermedades que producen hemorragia alveolar difusa, aunque la patogenia y transcendencia pronóstica sean muy distintas.

La hemorragia alveolar difusa está descrita en múltiples procesos<sup>10,12</sup>, entre ellos algunos procesos granulomatosos pulmonares como la granulomatosis de Wegener<sup>13</sup>. Hemos de destacar el hecho de que la GB no es una vasculitis<sup>2,8</sup>, pudiendo existir rara vez afectación vascular secundaria a la infiltración bronquial granulomatosa. Esto es importante de cara al pronóstico, mucho más benigno en esta entidad que en las vasculitis granulomatosas.

En cuanto al diagnóstico, la GB es una enfermedad que no se suele sospechar por la clínica<sup>2</sup>, realizándose siempre la biopsia pulmonar. Los hallazgos descritos en la anatomía patológica corresponden a los descritos por Liebow<sup>1</sup>, debiéndose

resaltar en nuestra paciente, la ausencia de infiltrados eosinófilos y la presencia de hongos compatibles con aspergillus. Hoy en día sigue estando controvertida la relación inmunológica entre la presencia de hongos no invasivos y esta rara entidad<sup>8</sup>.

En cuanto al tratamiento<sup>8</sup>, suele ser quirúrgico en las formas localizadas de la enfermedad, mientras que en las difusas, como en nuestro caso, se utilizan esteroides a dosis de 1-1,5 mg/Kg peso/día con buenos resultados. En nuestro caso, dada la hemorragia alveolar difusa inicial, fue necesario el tratamiento estándar con bolos de esteroides<sup>14</sup>. En la actualidad nuestra paciente se encuentra controlada con dosis de 20 mg/día de prednisona tras siete meses de enfermedad.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Liebow AA. The J. Burns Amberson Lecture. Pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1-11.
2. Katzenstein AL, Liebow AA, Friedman PJ. Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction, and hypersensitivity reactions to fungi. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:497-537.
3. Editorial: Vasculitis and granulomatosis of the respiratory tract. *Thorax* 1982; 37:81-87.
4. Saldana MJ. Bronchocentric granulomatosis: clinicopathologic observation in 17 patients. *Lab Invest* 1979; 40:281.
5. Robinson RG, Wehunt WD, Tsou E, Koss MN, Hochholzer L. Bronchocentric granulomatosis: roentgenographic manifestations. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:751.
6. Koss MN, Robinson RG, Hochholzer L. Bronchocentric granulomatosis. *Hum Path* 1981; 12:632.
7. Hanson G, Flod N, Wells I, Novey H, Golant S. Bronchocentric granulomatosis: a complication of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J All Clin Immunol* 1977; 59:83-90.
8. Clee MD, Lamb D, Clark RA. Bronchocentric granulomatosis: a review and thoughts on pathogenesis. *Br J Dis Chest* 1983; 77:227-234.
9. Wiedemann HP, Bensinger RE, Hudson LD. Bronchocentric granulomatosis with eye involvement. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:347-350.
10. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine-Baltimore* 1984; 63:343-361.
11. Albelda JM, Geffer WB, Epstein DM, Miller WT. Diffuse pulmonary hemorrhage: a review and classification. *Radiology* 1985; 154:289-297.
12. Bradley JD. The pulmonary hemorrhage syndromes. *Clin Chest Med* 1982; 3:593-605.
13. Stokes TC, McCann BC, Rees RT, Sims EH, Harrison BDW. Acute fulminating intrapulmonary hemorrhage in Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1982; 37:315-316.
14. Torrente A, Popovtzer MM, Guggenheim SJ, Schrir RW. Serious pulmonary hemorrhage, glomerulonephritis and massive steroid therapy. *Ann Intern Med* 1975; 83:218.