

HEMOSIDEROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ LA COPIL

Idiopathic pulmonary hemosiderosis

Dr. Elena Cătălina Bică, Prof. Dr. Dumitru Bulucea
Facultatea de Medicină, Craiova

Hemosideroza pulmonară idiopatică (HPI), boală rară, „boală orfană” – termen utilizat în special în Franța – este cunoscută de la mijlocul secolului al XIX-lea, inițial denumită „indurație brună pulmonară” sau „plămânul de fier” (Virchow, 1864), HPI se traduce printr-o „sângerare generalizată și de lungă durată, cu evoluție în puseuri, cu acumularea anormală de hemosiderină în plămâni, ca urmare a unor hemoragii alveolare și interstițiale recurente”.

Triada: anemie, hemoptizie, interstițiale recurente.

Lucrarea trece în revistă didactic, inițial, definiția și un scurt istoric al acestei entități. În acest cadru se prezintă o listă a autorilor care au descris această entitate: Virchow (1864), care a prezentat-o ca „indurație brună a plămânilor”, continuând cu Liebmann și Ottenberg (1918) care au descris-o ca „hemoptizie esențială”, considerată ca boală ereditară, apoi de Ceelen (1931), Gellerstedt și Anspach (1939), Glanzmann (1942) pentru ca din 1944, Walldenstrom să stabilească diagnosticul de HPI, termen care s-a impus.

În România, HPI a fost semnalată pentru prima dată în 1957 de către Prof. Dr. Mircea Maioreșcu, în cadrul tezei de doctorat efectuată sub conducerea prestigioasă a Prof. Dr. Alfred Rusescu, întemeietorul pediatriei moderne în țara noastră. Ulterior, o serie de alți autori: Bala și colab. (1958), Soergel (1962), Grinberg (1972), Jaklowszky și colab. (1975), Goldiș Gh. și colab. (1985), Popescu V., Arion C. și Dragomir D. (1985), Margit Șerban (1992), Eufemia Cloțan (2000) și alții și-au adus contribuția în prezentarea acestei boli, cunoscută în prezent sub diverse denumiri sinonime: HPI, hemoragie pulmonară (HP), sindromul Good-

pasture, sindromul Hein, indurație brună pulmonară (Virchow, Ceelen), anemie progresivă pneumo-hemoragică (Garsche), sindromul Ceelen-Gellerstedt, hemoptizie ereditară (Libbman și Ottenberg).

Autorii prezintă în continuare:

- clarificarea HPI (forme primare și secundare);
- epidemiologia bolii;
- etiopatogenia (plurifactorială, incluzând ipoteza distrofică, ipoteza metabolică, ipoteza genetică, ipoteza alergică, ipoteza imunopatogenică și ipoteza ambientală);
- fiziopatologia (sindromul anemic și sindromul respirator);
- anatomia patologică;
- tabloul clinic;
- examenele paraclinice (explorarea hematologică, imunologică, renală);
- explorarea imagistică (radiografia pulmonară, CT-scan pulmonar, RMI);
- testele ventilatorii pulmonare, dozarea gazelor sanguine;
- alte teste utile (testul Adler, testul Gregsen);
- bronhoscopia, biopsia transtoracică „pe ac” sau prin tracontomie/tracoscopie.

În continuare este prezentat diagnosticul pozitiv, bazat pe: aspectul clinic (asocierea sindromului anemic sever, repetitiv și corectabil prin tratament, asociat cu manifestări pulmonare recurente – hemoptizia, care nu este pe primul plan, în special la vârstele mici) și prin aspectul paraclinic: anemie severă, microcitară, hipocromă hiposidermică; modificări radiologice pulmonare – aspect de „geam mat” sau de „aripi de fluture”.

Adresă de corespondență:

Dr. Elena Cătălina Bică, Facultatea de Medicină, Str. Petru Rareș Nr. 2-4, Craiova

Diagnosticul diferențial, laborios și dificil de realizat, necesită:

- investigarea sindromului anemic și excluderea altor cauze de anemie hipocromă microcitară;
- investigarea hemoragiei pulmonare (hemoragii difuze pulmonare de diverse etiologii;
- hemoragii focale.

Cercetarea hemosiderinofagelor în spută poate exclude și alte forme de HP primară (sindromul Heiner, sindromul Goodpasture și forma de HPI asociată cu miocardită). Se iau în discuție, de asemenea, și o serie de cauze secundare de hemosideroză pulmonară ca: unele afecțiuni cardio-pulmonare, congenitale sau dobândite, boli mediate imunologic, anemii hemolitice congenitale (anemia Cooley), sindroame hemoragice, infecții fungice pulmonare (sacroidoza, toxoplasmoza, asperigiloza etc.), infecția cu HIV și alte infecții și cauze mai rare (neoplasme, droguri, pesticide).

O pondere importantă este acordată tratamentului.

Tratamentul HPI (în faza acută și între crize) este prezentat pe larg.

În faza acută: transfuzii de masă eritrocitară, perfuzii cu soluții hidroelectrolitice pentru umplerea patului vascular; utilizarea (după caz) de: tonicardiac, antibiotice (în condițiile unei suprainfecții pulmonare), ECMO (*extracorporeal membrane-oxygenation*) în scopul menținerii unui nivel normal al oxigenării; corticoterapia intravenoasă sau *per os* eficientă în stoparea sângerărilor pulmonare masive.

Între crize (tratamentul de fond) se impun: terapia marțială (discutabilă), terapia glucocorticoidă de lungă durată, terapia imunosupresoare de lungă durată, ce „acoperă” latura patogenică a terapiei HPI: azathioprina, ciclofosfamida, clo-rochina.

În cazuri excepționale: transplant pulmonar ca terapie salvatoare în hemoptiziile necontrolate, fibroza pulmonară masivă.

Ca alte terapii: roborante (după crizele acute hemoptoice); evitarea produselor lactate (în cazul sindromului Heiner – hipersensibilitate la proteinele laptelui de vacă); imunoglobuline i.v., în special la pacienții cu deficit de IgA și/sau IgG (eficiente în special în cazurile de HPI asociate cu enteropatie gluten-sensibilă (sindromul Leine-Hamilton). În cazul sindromului Goodpasture se va face apel la o serie de terapii: plasmafereză, terapia cu corticosteroizi și imunosupresoare (ciclofosfamidă) precum și nefrectomie bilaterală cu transplant renal. Se menționează ca o posibilitate

de terapie Rituximabul, anticorp monoclonal anti-CD20.

În continuare, autorii prezintă evoluția și prognosticul HPI. Se subliniază că evoluția pacienților cu HPI este progresivă, cu remisii și exacerbări spre diversele grade de fibroză, care influențează negativ supraviețuirea. Se atrage atenția asupra posibilei evoluții a HPI spre boli mediate imun. Astfel, capilarita pulmonară pauci-imună izolată și poliangeita microscopică (cauza cea mai comună de sindrom reno-pulmonar), sindromul Goodpasture pot fi posibile variante de evoluție a HPI (Schwartz și colab, 2000).

Partea a II-a a lucrării cuprinde studiul clinic multicentric, retrospectiv și prospectiv, efectuat în perioada 1957-2007 pe un prim lot de 42 de cazuri diagnosticate cu HPI și un al doilea lot de 41 de cazuri care prin imaginile radiologice pulmonare și/sau aspectele hematologice au pus în discuție HPI.

Se remarcă:

- Incidența HPI în perioada studiată este de 1,09/1 milion de cazuri, cu un vârf între 1991-1995 de 2,82/ 1 milion de cazuri, situație care obiectivează o creștere a eficienței depistării bolii, față de anii anteriori. În ansamblu, apare tendința creșterii incidenței HPI (probabil prin o mai eficientă diagnosticare corectă a cazurilor).
- Durata medie de supraviețuire în lotul de cazuri de HPI luat în studiu este de $4,37 \pm 5,01$ (limite 1 lună și 24 de ani) de la debutul aparent al simptomatologiei (valoarea medie a supraviețuirii ar fi de 2 ani).
- Vârsta medie la diagnosticarea cazurilor cu HPI este de 8,5 ani $\pm 4,33$ (cu limite între 2,4 ani și 17 ani)
- Intervalul de la apariția primelor semne ale HPI și stabilirea diagnosticului de certitudine este de 21 de luni (cu limite între 1 lună și 118 luni).
- Triada: anemie, hemoptizii, infiltrate pulmonare – care definește clinic HPI este prezentă la 12 cazuri (28,57%) din studiu la data formulării diagnosticului.
- Debutul cazurilor cu HPI este acut la 7 cazuri (16,6%) și insidios la 35 de cazuri (83,33%).
- 16 cazuri de HPI (38,09%) sunt diagnosticate prin identificarea hemosiderinofagelor în lavajul bronho-alveolar, 9 cazuri (21,42%) prin colorație Perls pozitivă în spută și 9 cazuri (21,42%) au fost diagnosticate la necropsie).

- Semnele generale ale cazurilor de HPI studiate au fost paloarea (100% dintre cazuri), urmând febra sau subverbitățile, astenia și modificările stării generale.
- Sindromul hematologic, constând în prezența unei anemii hipocrome hiposideremice, cel mai adesea severă (28 de cazuri cu hemoglobina sub 5,9 reprezentând 66,6% este prezent la toate cazurile de HPI studiate la debutul acțiunii).
- Valoarea medie a hemoglobinei (Hb) la pacienții studiați cu HPI este de 5,03 g/dl ± 2,02 cu valori cuprinse între 1,9 și 9,5 g/dl, înregistrând cea mai mică valoare din literatura de specialitate studiată.
- Caracteristica principală a anemiei la cazurile cu HPI studiate este repetitivitatea sa, severitatea recăderilor în condițiile răspunsului favorabil la terapia adecvată (masă eritrocitară și terapie marțială).
- Sindromul anemic se ameliorează pe parcursul bolii în cazurile cu evoluție lungă ca durată, din lotul studiat, virând către poliglobulie, din cauza hipoxiei severe instalate ca urmare a insuficienței respiratorii cronice avansate de tip restrictiv (2 cazuri din lotul studiat).
- Reticulocitoza crescută, semn de anemie regenerativă, este prezentată la majoritatea cazurilor cu HPI, fiind cu atât mai mare cu cât hemoragia intrapulmonară a fost mai severă.
- Leucocitoza cu neutrofilie și trombocitoza sunt prezente atât la debutul HPI, cât și în evoluție, dar inconstant, semnificând fie o hemoragie intrapulmonară semnificativă, fie prezența lor ca reactanți de fază acută și/ sau eventual urmarea unui proces inflamator sistemic.
- Modificările imunologice sunt prezente inconstant în 7 cazuri, dintre care amintim testul Coombs direct sau indirect slab pozitiv, factorul reumatoid pozitivat, ANCA, complexe imune circulante prezente, hemolizine la cald și rece, aglutinine precum și modificări ale imunoelectroforezei, în sensul creșterii IgA, G și M diferit, în funcție de pacient. De asemenea, se înregistrează și modificări ale diagnosticului *flow citometric* (2 cazuri), constând în granulocitoză și limfopenie, atât absolută, cât și relativă, cu scăderea tuturor subseturilor limfocitare (CD4 CD8 și NK), dar mai accentuat la nivelul LTCD4, alături de scăderea raportului CD4/CD8.
- Sindromul hematologic este asociat de la debutul HPI cu sindromul respirator la un număr de 17 cazuri (42,47%).
- Sindromul respirator, singular, este prezent de la debutul HPI la un număr de 4 cazuri și s-a manifestat prin forma unor pneumopatii repetitive, uneori cu caracter obstructiv sau cu imagini radiologice de tuberculoză pulmonară primară.
- La lotul de pacienți studiați, cele mai frecvente simptome funcționale respiratorii întâlnite sunt tusea spastică în 13 cazuri (30,95%) și dispneea în 12 cazuri (28,57%), asociate cu modificări obiective ale aparatului respirator (sindrom de condensare: raluri alveolare, aspecte radiologice caracteristice) numai în 6 cazuri.
- Expectoratia hemoptocică sau hemoptizia este manifestă în 11 cazuri (26,19%) din lotul de pacienți studiați și a variat de la prezența sângelui în spută, la spută normală, dar cu prezența de hemosiderinofage microscopice.
- Momentul apariției hemoptiziei la cazurile din lotul HPI studiat este important pentru susținerea diagnosticului bolii, iar inconstanța acesteia este consecința diminuării valorii hemoptiziei în formularea unui diagnostic precoce de HPI.
- Semnele radiologice la lotul cu HPI studiat au variat de la imagini pulmonare micronodulare, în majoritatea cazurilor (24 de pacienți – 75,14%) la aspecte macronodulare, 7 cazuri (16,66%) și reducerea transparenței pulmonare în 6 cazuri (14,28%).
- Dintre cazurile de HPI studiate, 12 (28,57%) prezintă adenopatii hilare, localizate predominant în 1/3 superioară a hemitoracelui drept și interpretate inițial în cadrul tuberculozei pulmonare primare.
- Explorarea funcțională primară este efectuată în 3 cazuri din lotul de HPI studiat, care au înregistrat supraviețuiri de peste 10 ani și la care s-a observat prezența sindromului restrictiv respirator în grade variate de la moderat (2 cazuri) la sever (1 caz).
- Diagnosticul diferențial la cazurile studiate cu HPI este efectuat, în special, cu afecțiuni ce prezintă modificări radiologice miliare și/ sau imagini în „geam mat“, ca tuberculoza militară, fibroza pulmonară, pneumopatii interstițiale, microlitiaza alveolară, malformațiile vasculare pulmonare, pneumopatii interstițiale, aspectul radiologic al anemiei

- Cooley, dar și cu boli hematologice, precum anemia feriprivă, sindroamele beta-talase-mice și microsferocitoza ereditară.
- Aspectele anatomo-patologice la lotul studiat sunt traduse prin modificări caracteristice HPI atât macroscopice – plămânii au un aspect brun și consistență de hemosiderină la examenul citologic (colorația Perls) la nivelul plămânilor și ganglionilor limfatici regionali.
 - Tratamentul în cursul crizelor de deglobulizare la cazurile clinice cu HPI studiate au fost, în majoritatea cazurilor, de substituție cu masă eritrocitară și terapie corticoidă, 18 cazuri (42,85%).
 - Terapia de fond la cazurile studiate din lot este reprezentată la corticoterapie și/sau feroterapie, la 18 cazuri (42,85%), corticoterapie sistemică și/sau inhalatorie, la 6 cazuri (14,28%) sau din corticoterapie asociată cu imunosupresoare la 6 cazuri (14,28%).
 - La lotul de HPI studiat s-a efectuat o scală de severitate a bolii, în funcție de ponderea pe care o dețin 8 parametri în evoluția pacienților, aceștia fiind: vârsta la debut, întârzierea stabilirii diagnosticului de HPI, valoarea Hb la debut, frecvența și severitatea crizelor, prezența ambelor sindroame (anemic și respirator la debut), tratamentul în criză, tratamentul de fond și durata de supraviețuire (52% au avut o evoluție severă – punctaj ≤ 7).
 - În lotul studiat cu HPI se înregistrează factori de prognostic negativ, precum: sexul feminin, vârsta mică la debut, valoarea mică a Hb la debut, prezența sindromului respirator la debutul bolii, alături de cel anemic.
 - Terapia agresivă cu imunosupresoare asociate cu corticoterapie aduce beneficii în

evoluția pacienților cu HPI, măbind șansele de supraviețuire îndelungată.

În final, diagnosticul diferențial al HPI este ilustrat printr-un număr de 8 cazuri clinice:

Cazul nr. 1 – Tuberculoză pulmonară – granulie la un copil în vârstă de 4 luni, sex feminin.

Cazul nr. 2 – Microlitiază alveolară pulmonară la un copil de 16 ani, de sex feminin.

Cazul nr. 3 – Fibroză pulmonară idiopatică la un copil de 15 ani, de sex feminin (aspect de opacifiere în „geam mat“).

Cazul nr. 4 – Malformație vasculară bronșică cu hemoragie pulmonară în lobul superior drept la un sugar de 2 luni, de sex feminin – cu repetate (4) internări cu bronhopneumonie de aspirație și insuficiență respiratorie acută.

Cazul nr. 5 – Sugar de 6 luni, de sex masculin, cu pneumopatie în cadrul hipogammaglobulinemiei (Ig G, Ig A, Ig M).

Cazul nr. 6 – Copil de 2 ani, de sex feminin cu microsferocitoză ereditară, cu numeroase internări pe parcursul a 5 ani.

Cazul nr. 7 – Copil în vârstă de 9 ani, de sex masculin, cu anemie Cooley.

Cazul nr. 8 – Copil cu anemie Cooley, de sex feminin. La 22 ani de când a fost splenectomizată avea dezvoltarea staturo-ponderală corespunzătoare unei fete de 14 ani. A decedat brusc la 22 de ani, prin complicații cardiace ca urmare a lipsei de chelare a fierului.

În concluzie: o lucrare documentată, bazată pe o bogată bibliografie (165 de referințe), care prezintă o afecțiune pulmonară cronică rară, considerată și în prezent de cauză necunoscută.

Autorii prezintă magistral această afecțiune, trecând în revistă: un scurt istoric al bolii, clasificarea hemosiderozei pulmonare (primară și secundară), epidemiologia, etiopatogenia, fiziopatologia celor 2 sindroame – anemic și respirator – ale bolii, tabloul clinic, diagnosticul (pozitiv și diferențial), evoluția, prognosticul, tratamentul.

Prof. Dr. Valeriu Popescu