

Enfoque inicial del paciente con hemorragia alveolar difusa asociada a vasculitis pulmonar

Initial workup of the patient with diffuse alveolar hemorrhage associated with pulmonary vasculitis

Andrea Córdoba Guzmán⁽¹⁾; Azucena Martínez Caballero⁽¹⁾; Robin Alonso Rada Escobar, MD ⁽²⁾.

RESUMEN

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico-patológico que se da como manifestación clínica de múltiples entidades patológicas. Debe considerarse siempre como una emergencia médica ya que puede comprometer de forma severa el funcionamiento adecuado del sistema respiratorio. Así mismo, es de vital importancia su reconocimiento y diagnóstico tempranos para iniciar su tratamiento agresivo y con ello evitar el deterioro de la función pulmonar.

Aunque existen múltiples sistemas de clasificación de la hemorragia alveolar difusa, en cuanto a etiología e histopatología, resulta considerablemente útil clasificarlas desde el punto de vista de diagnóstico y tratamiento en dos grandes grupos:

1. Asociadas con fenómenos inflamatorios de la pequeña red capilar pulmonar (capilaritis).
2. No asociadas a capilaritis.

Con este artículo se pretende realizar una revisión de aquellas entidades asociadas a la hemorragia alveolar difusa y que pertenecen al grupo de las capilaritis.

Palabras clave: hemorragia alveolar difusa, capilaritis pulmonar, granulomatosis de Wegener, poli angitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, capilaritis pulmonar aislada, síndrome antifosfolipídico, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mixta, síndrome de Behçet.

ABSTRACT

Diffuse alveolar hemorrhage is a clinicopathologic syndrome seen as a manifestation of multiple pathologic conditions. It must always be regarded as a medical emergency, since it can severely compromise the adequate functioning of the respiratory system. Early recognition and diagnosis are likewise important for initiating aggressive treatment, in order to avoid deterioration of pulmonary function. Although there are multiple systems for classifying diffuse alveolar hemorrhage with regard to etiology and histopathology, it is considerably useful to divide these hemorrhages into two large groups, from the point of view of diagnosis and treatment:

1. Associated with inflammatory phenomena of the small capillary network of the lung (capillaritis).
2. Not associated with capillaritis.

This article is a review of the conditions associated with diffuse alveolar hemorrhage belonging to the capillaritis group.

Keywords: diffuse alveolar hemorrhage, pulmonary capillaritis, Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome, isolated pulmonary capillaritis, antiphospholipid syndrome, Henoch-Schönlein purpura, mixed cryoglobulinemia, Behçet's syndrome.

Rev Colomb Neumol 2012; 23 (4): 124-129

⁽¹⁾ Estudiante de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾ Internista-Neumólogo, Jefe Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central. Coordinador Académico de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: pato_9019@hotmail.com

Recibido: 28 de Febrero de 2012. **Aceptado:** 7 de Marzo de 2012.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia alveolar difusa representa una entidad de importancia secundaria a gran variedad de síndromes clínico-patológicos; suele ser de instauración rápida y progresiva, y lleva rápidamente al deterioro de la función pulmonar.

Se origina a partir del daño en la membrana alvéolo-capilar secundario a múltiples alteraciones en la fisiología normal del sistema respiratorio. La lesión de la membrana alvéolo-capilar lleva a la presencia de glóbulos rojos dentro de los espacios alveolares, los cuales provienen de la microvasculatura pulmonar (1). Clínicamente, estos síndromes se acompañan de hemoptisis, anemia, usualmente ferropénica, y falla respiratoria aguda, por lo cual siempre debe considerarse como una emergencia médica (1). Los pacientes pueden manifestar tos, hemoptisis evidente y disnea por la alteración en la relación ventilación-perfusión, secundaria a la sangre presente en los espacios alveolares (2).

En cuanto a los estudios imaginológicos, aunque la radiografía de tórax suele ser de ayuda en el diagnóstico, no muestra hallazgos específicos. Es usual encontrar un patrón de infiltrados alveolares difusos y muchas veces pueden asociarse cambios intersticiales debidos a otros procesos crónicos (2).

Aunque la hemorragia alveolar difusa puede ocurrir a partir de daño alveolar de cualquier origen, la capilaritis pulmonar es la lesión histológica que se asocia con mayor frecuencia. En estos casos los neutrófilos se infiltran en los vasos de tabiques interalveolares y peribronquiales, lo cual conduce a la alteración anatómica de los vasos capilares, deteriorando así la barrera alvéolo-capilar y llevando a la extravasación de glóbulos rojos en los alvéolos y el intersticio (1, 3).

ENTIDADES ESPECÍFICAS

Granulomatosis de Wegener

Es una patología perteneciente al grupo de las vasculitis pauci-inmunes, las cuales se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos en contra de componentes citoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA) (1, 4). Clínicamente se manifiesta como una vasculitis granulomatosa necrotizante que compromete arterias y venas de pequeño calibre de cualquier órgano (1, 5, 6). Este proceso inflamatorio implica principalmente el tracto respiratorio (superior e inferior), en cuyo caso el compromiso pulmonar es la manifestación clínica más común, hasta en 85% de los casos, que se hace visible

por hemorragia alveolar difusa secundaria a capilaritis alveolar hasta en 48% de los casos (5). En segundo lugar se ubica el compromiso renal, que puede llevar a glomerulonefritis de rápido progreso (7).

Los ANCA asociados con esta patología son los cANCA, dirigidos principalmente en contra de la proteinasa 3 (PR3), una serina proteasa encontrada en los neutrófilos capaz de degradar proteínas de la matriz extracelular y de regular procesos proinflamatorios mediante citoquinas o receptores inmunes (6, 8-10). Se sabe que estos anticuerpos (cANCA) pueden interactuar no solo con neutrófilos, sino con células endoteliales, llevando así a daño endotelial mediante una respuesta proinflamatoria proveniente de la inmunidad celular. Este daño endotelial es a nivel pulmonar y renal especialmente, por lo que se considera al neutrófilo como la principal célula responsable del daño generado en esta enfermedad (4, 11, 12). Aunque el papel de estos anticuerpos y de la PR3 no está totalmente dilucidado en la fisiopatología de la granulomatosis de Wegener, se cree que estos anticuerpos también son capaces de modular otros mecanismos proinflamatorios mediados por la PR3, tales como la fagocitosis de neutrófilos proapoptóticos por parte de los macrófagos (1, 9-11). De otra parte, el porcentaje de expresión de la PR3 en la superficie de los neutrófilos de pacientes cANCA positivos se ha relacionado con la persistencia o cese de la enfermedad (1, 11).

Histológicamente, la granulomatosis de Wegener se caracteriza por la aparición de granulomas y vasculitis necrotizante en vasos de mediano y pequeño calibre; en general esta inflamación granulomatosa tiene extensa necrosis con numerosos neutrófilos y células gigantes multinucleadas (12, 13). La presencia ANCA, habitualmente con patrón de tipo citoplasmático (cANCA), es un elemento de vital importancia para el diagnóstico que alcanza una sensibilidad de 90% a 95% y una especificidad de 95% (2, 7, 8).

Poliangeítis microscópica

Es una vasculitis sistémica necrotizante de pequeños vasos, que al igual que la granulomatosis de Wegener pertenece al grupo de las vasculitis pauci-inmunes (1, 2, 6). Se caracteriza por la usencia de depósitos de complejos inmunes y similar a lo que sucede con otras vasculitis sistémicas, se manifiesta con la presencia de capilaritis pulmonar y glomerulonefritis (14, 15), aunque clínicamente con compromiso pulmonar. A diferencia de la granulomatosis de Wegener, la poliangeítis microscópica no suele comprometer la vía aérea superior y las manifestaciones pulmonares están presentes en 25% a 55% de los pacientes. El compromiso pulmonar

a menudo se muestra como hemorragia alveolar, derrame pleural, fibrosis intersticial, edema pulmonar o pleuritis. De éstas, la manifestación pulmonar clásica es la hemorragia alveolar difusa, que se evidencia en 12% a 55% de los pacientes. La afectación pulmonar incrementa la morbilidad y la mortalidad tempranas de esta entidad (1, 6, 14, 15).

En esta enfermedad el daño renal se considera el principal hallazgo clínico, y se caracteriza por glomerulonefritis de rápido progreso, que puede afectar hasta 80% de los pacientes (2, 13-15).

Otra característica importante de la poliangeítis microscópica, son los ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA), los cuales están dirigidos en contra de la mieloperoxidasa ubicada en la superficie de los neutrófilos, por lo cual también se les conoce como MPO-ANCA (1, 2, 6, 10, 13, 15).

Estos autoanticuerpos ejercen su acción mediante la activación de neutrófilos, que bajo estímulo de diferentes citoquinas han expresado previamente mieloperoxidasa en su superficie, adhiriéndose al endotelio vascular. Estudios recientes demostraron que estos autoanticuerpos a su vez pueden activar la cascada inflamatoria por la vía alterna del complemento, llevando así al daño endotelial (1, 12, 15).

En cuanto a histología, en el tejido pulmonar es posible encontrar hemorragia pulmonar y capilaritis neutrofílica, además de engrosamiento de las paredes alveolares con infiltrado inflamatorio intersticial. Sin embargo, en esta patología es común que en los estudios

de inmunofluorescencia indirecta se halle un patrón perinuclear (p-ANCA); estos autoanticuerpos sólo son positivos hasta en 75% de los pacientes, por lo que su ausencia no es criterio para la exclusión del diagnóstico. De igual forma, es preciso recordar que éstos pueden existir en otras vasculitis asociadas a autoanticuerpos e incluso en algunas enfermedades infecciosas (1, 2, 12, 14, 15).

Por todo lo expuesto, cabe anotar que para establecer el diagnóstico se deben integrar los hallazgos del cuadro clínico, la histología y las pruebas de laboratorio (15, 16).

Síndrome de Churg-Strauss

Esta patología, que al igual que las anteriores pertenece al grupo de las vasculitis pauci-inmunes (1, 2), se define como una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que afecta las vías respiratorias y se asocia con una vasculitis necrotizante que afecta los vasos de pequeño y mediano calibre (12, 14, 17). Se diferencia de la granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica por la presencia de eosinofilia en sangre periférica y la historia de asma o enfermedades alérgicas similares (12).

A lo largo de la historia se han propuesto múltiples parámetros para facilitar su diagnóstico (Tabla 1). Inicialmente fue descrita en 1951 por Churg y Strauss, como granulomatosis alérgica, angeítis alérgica y periarteritis nodosa (18).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Churg-Strauss.

Grupo de autores	Criterios diagnósticos
Churg & Strauss	Historia de asma Eosinofilia en sangre y en tejidos Granulomas necrotizantes
Lanham et al.	Asma Eosinofilia >1.500 células/mm ³ Vasculitis de dos o más órganos
Colegio Americano de Reumatología	Asma bronquial Eosinofilia (>10% del total de leucocitos) Neuropatía periférica Infiltrados pulmonares transitorios Anormalidades paranasales Biopsia que contenga un vaso sanguíneo y acumulación extravascular de eosinófilos

Más tarde, en 1984, Lanham y colaboradores añadieron tres criterios diagnósticos a esta definición: asma, eosinofilia > 1.500 células/mm³ y vasculitis de dos o más órganos (19). Finalmente, en 1990, el Colegio Americano de Reumatología propuso seis criterios diagnósticos en pacientes con vasculitis documentada, descripción que hoy en día se considera como la más completa: asma bronquial, eosinofilia ($>10\%$ del total de leucocitos), neuropatía periférica, infiltrados pulmonares transitorios, anomalías paranasales y biopsia que contenga un vaso sanguíneo y acumulación extravascular de eosinófilos. La presencia de cuatro o más criterios tiene una especificidad de 99,7% (18, 19).

Clínicamente se describen tres fases en la historia natural de la enfermedad, aunque esta puede no ser la misma en todos los pacientes. La primera se conoce como fase temprana o prevasculítica, la cual se manifiesta por rinitis alérgica seguida años después por el desarrollo de asma. La característica principal de esta fase es la infiltración de tejidos por eosinófilos, lo que permite establecer que el paciente se encuentra en un estadio temprano de la enfermedad previo al desarrollo de vasculitis. La segunda se conoce como fase vasculítica y se determina por la aparición de vasculitis necrotizante rica en eosinófilos, la cual compromete pequeñas arterias, arteriolas, vénulas y venas. Por último, la tercera fase se denomina post-vasculítica y está presente en aquellos pacientes que han sido tratados adecuadamente. Aún confluyen la rinitis alérgica y el asma, pero el proceso vasculítico ya no está activo (3, 17).

Este tipo de vasculitis puede afectar los pulmones, la piel, los nervios periféricos y el tracto gastrointestinal; puede correlacionarse con daño renal, pese a que este no suele ser un hallazgo común. Si bien no hacen parte de los criterios diagnósticos, la aparición de ANCA, específicamente p-ANCA los cuales están dirigidos en contra de la mieloperoxidasa ubicada en la superficie de los neutrófilos (MPO-ANCA), suelen presentarse hasta en 40% a 70% de los pacientes (3, 4, 10, 12, 20).

Capilaritis pulmonar aislada

También denominada capilaritis pulmonar paucimune aislada, consiste en un síndrome de vasculitis de pequeños vasos que compromete únicamente los pulmones y en la cual no hay evidencia clínica ni serológica de vasculitis sistémica (1, 21, 22). Se reconoce como causa de hemorragia alveolar difusa, que puede o no estar asociada a la positividad de p-ANCA; no obstante, aun no se conoce con exactitud su fisiopatología dados los pocos casos estudiados (14, 23, 24).

Síndrome antifosfolípídico

Este síndrome se compone de múltiples manifestaciones clínicas pero se caracteriza por la asociación de trombosis arterial y/o venosa recurrente, abortos o pérdidas fetales a repetición y trombocitopenia. Otro hallazgo importante es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, bien sea como anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina (24, 26).

Clínicamente el síndrome antifosfolípídico se clasifica como primario, cuando los pacientes no tienen manifestaciones clínicas de ninguna otra enfermedad, o como secundario cuando se da asociado con otras patologías de base, como el lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes (23, 26, 27).

En el síndrome antifosfolípídico tanto primario como secundario, es usual encontrar daño pulmonar asociado, por lo que se describen múltiples alteraciones las cuales incluyen: embolismo e infarto pulmonar, hipertensión pulmonar, trombosis arterial pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo y hemorragia alveolar difusa (25-27); se cree que esta última se da como resultado de cambios protrombóticos y vasculíticos originados por los anticuerpos antifosfolípidos, que a su vez son un grupo heterogéneo de anticuerpos encargados de reconocer diversos fosfolípidos y complejos proteicos. Así mismo, se considera que el mecanismo fisiopatológico por el cual dichos anticuerpos causan trombosis está relacionado con la inhibición de anticoagulantes endógenos dependientes de fosfolípidos, entre los cuales se nombran la antitrombina, la proteína C y la trombosmodulina. Adicionalmente, se piensa que estos anticuerpos promueven la agregación plaquetaria, activan el complemento y pueden originar daño endotelial, lo cual también promueve un estado protrombótico (27, 29).

Púrpura de Henoch-Schönlein

Este síndrome consiste en una vasculitis de pequeños vasos que clínicamente se caracteriza por lesiones purpúricas ligeramente palpables, no asociadas a trombocitopenia, artralgias y alteraciones del tracto gastrointestinal tales como dolor intenso y sangrado, coligado a alteraciones renales (25, 30, 31). Aunque puede aparecer a cualquier edad, la púrpura de Henoch-Schönlein está catalogada como la vasculitis más común durante la infancia y es auto limitada; por el contrario se cree que el aumento en la morbimortalidad es directamente proporcional con la edad de presentación (25, 32).

En este síndrome pueden verse involucrados múltiples órganos, de ahí que llegue a provocar daño ocular o pulmonar, o al sistema nervioso central (33).

Generalmente, la manifestación más severa de compromiso pulmonar es la hemorragia alveolar difusa, que puede darse hasta en 5% de los pacientes y asociarse más a aquellos de mayor edad (33). Adicionalmente, el daño pulmonar puede tener una presentación subclínica en un porcentaje mayor de pacientes, pues se ha encontrado que existe una disminución de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono sin signos ni síntomas de patología pulmonar, que revierte con la mejoría clínica de los afectados. Este daño de la capacidad de difusión del monóxido de carbono se debe al depósito de inmunocomplejos IgA en la membrana alvéolo-capilar pulmonar (33, 34).

Crioglobulinemia mixta

La crioglobulinemia se define como la presencia de crioglobulinas circulantes en suero, que son inmunoglobulinas que se precipitan de forma reversible a temperaturas menores de 37°C (35-37). Aunque la aparición de crioglobulinas circulantes no siempre está relacionada con la presencia de sintomatología, aproximadamente 50% de los pacientes con crioglobulinemia refieren síntomas asociados a vasculitis.

La crioglobulinemia usualmente se clasifica en tres subgrupos, con base en la composición de las inmunoglobulinas:

- Simple: se compone de una única clase de inmunoglobulina.
- Tipo II: presenta inmunocomplejos de IgG policlonal más IgM monoclonal.
- Mixta: presenta inmunoglobulinas policlonales mixtas (37).

Las vasculitis asociada con esta patología afecta principalmente a los vasos de pequeño calibre los cuales se alteran por el depósito de complejos inmunes en sus paredes, con la posterior activación de la cascada inflamatoria que finalmente conduce a daño endotelial y deterioro progresivo del espacio intersticial pulmonar (36, 37).

Las crioglobulinas en sangre se asocian con una amplia gama de enfermedades malignas o neoplásicas y autoinmunes, e infecciones. Clínicamente puede presentarse de forma insidiosa, con daño articular previo a la aparición de la sintomatología respiratoria (37). Los pacientes pueden referir disnea progresiva que lleva a insuficiencia respiratoria. Aunque la incidencia de hemorragia alveolar difusa como complicación de esta patología es muy baja, suele asociarse con un mal pronóstico dada su gravedad y las altas tasas de mortalidad (37, 38).

Síndrome de Behçet

Se ha descrito como una alteración multisistémica, caracterizada por lesiones genitales o en la mucosa oral, y uveítis. Puede haber compromiso pulmonar hasta en 5% de los casos; clínicamente se asocia con complicaciones tan severas como infarto pulmonar, aneurismas de arterias pulmonares y oclusión total de vasos pulmonares (25, 39).

Desde el plano fisiopatológico, el daño endotelial es secundario a una vasculitis necrotizante linfocítica o neutrofílica, la cual se relaciona con el depósito de complejos inmunes. Este proceso vasculítico puede comprometer los vasos de cualquier tamaño, y llevar a las complicaciones mencionadas previamente. Ocurre hemorragia alveolar como resultado de un proceso inflamatorio agudo, que destruye las arterias pulmonares, por lo cual se considera que se manifiesta en los periodos de exacerbación de la enfermedad (39, 40).

CONCLUSIÓN

La hemorragia alveolar difusa es un síndrome clínico-patológico que se da como manifestación clínica de múltiples entidades, y el cual debe considerarse siempre como una emergencia médica dadas las complicaciones inherentes a ésta así como a su alta tasa de mortalidad.

En muchos casos la hemorragia alveolar difusa se asocia con procesos vasculíticos inflamatorios que comprometen el endotelio pulmonar, proceso conocido como capilaritis pulmonar secundario a la injuria del endotelio vascular pulmonar, que de estar presente debe hacer sospechar enfermedades sistémicas de base.

Debido a que los pacientes pueden sufrir compromiso severo de la función pulmonar, es trascendental que el médico esté en capacidad de reconocer esta entidad y sus alteraciones sistémicas asociadas con el ánimo de hacer un diagnóstico temprano que permita un tratamiento adecuado y oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137 (5): 1164-1171.
2. Vallejo Franco J, Parra M, Medina Luis F, et al. Hemorragia alveolar difusa. *Rev Colomb Reumatol* 2005;12 (4): 363-368.
3. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008; 75 (4): 258-280.
4. Kallenberg CG, Heeringa MP, et al. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheum* 2006; 2 (12): 661-670.

5. Hernández ME, Lovrekovic CG, et al. Acute onset of Wegener's granulomatosis and diffuse alveolar hemorrhage treated successfully by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Critical Care Medicine* 2002; 3 (1): 63-66.
6. Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Op Pulmonary Med* 2000; 6 (5): 430-435.
7. Cantillo JJ, Díaz JEA, Andrade RE. Granulomatosis de Wegener, una enfermedad de varias caras. *Acta Méd Colomb* 2007; 32 (3): 136-144.
8. Cairolí E, Silvarino R, Méndez E. Granulomatosis de Wegener: clínica, diagnóstico y tratamiento a propósito de cinco casos. *Rev Méd Urug* 2008, 24 (1): 37-41.
9. Witko-Sarsat V, Reuter N, et al. Interaction of proteinase 3 with its associated partners: implications in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Curr Op Rheumatol* 2010; 22 (1): 1-7.
10. Foucher P, Heeringa P, et al. Antimyeloperoxidase-associated lung disease. An experimental model. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (3): 987-994.
11. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease." *Chest* 2009; 136 (4): 1101-1111.
12. Jennette JC, Falk RJ. ANCA vasculitis: microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome. *Pathology Case Reviews* 2007; 12 (5): 200-204.
13. Olson AL, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Prog Respir Res Basel Karger* 2007; 36: 250-263.
14. Gómez-Román J. Diffuse alveolar hemorrhage. *Archivos de Bronconeumología* 2008; 44 (8): 428-436.
15. Muñoz Grajales C, Arbeláez Cortés, Arias Restrepo L, et al. Poliangeítis microscópica: reporte de un caso con enfermedad renal, pulmonar y neurológica, y revisión de la literatura. *Rev Colomb Reumatol* 2011; 18 (2): 121-134.
16. Jaramillo García L, Morales Naranjo S. Poliangeítis microscópica, reporte de un caso. *Rev Colomb Neumol* 18 (2): 94-87.
17. Sinico RA, Di Toma L, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52 (9): 2926-2935.
18. Churg A Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001; 14 (12): 1284-1293.
19. Vega SJ, Duclós H. Hemorragia pulmonar secundaria a una reactivación tardía de un síndrome de Churg-Strauss en un paciente en hemodiálisis crónica: Report of one case. *Revista Médica de Chile* 2006; 134: 79-84.
20. Solans RJ, Bosch A, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40 (7): 763-771.
21. Oruezábal Moreno MJ, Burón Fernández MR. Vasculitis de pequeño vaso en un paciente con un adenocarcinoma de colon. *Oncología (Barcelona)* 2005; 28 (6): 297-303.
22. Frankel SK, Cosgrove GP, et al. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129 (2): 452-465.
23. Cordier JF, Cottin V. Alveolar hemorrhage in vasculitis: primary and secondary. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32 (03): 310-321.
24. Schwarz MI, Zamora MR, et al. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998; 113 (6): 1609-1615.
25. Green RJ, Ruoss SJ, et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. *Chest* 1996; 110 (5): 1305-1316.
26. Espinosa G, Cervera R, Font J. El pulmón en el síndrome antifosfolípídico. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 27-32.
27. Wiedermann FJ, Mayr A, et al. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Int Med* 2000; 247 (6): 723-730.
28. Espinosa G, Cervera R. Cardiac and pulmonary manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reviews* 2010; 6 (1): 3-11.
29. Deane KD, West SG. Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005; 35 (3): 154-165.
30. Nadrous HF, Yu AC, et al. Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79 (9): 1151-1157.
31. Toussaint ND, Desmond M, et al. A patient with Henoch-Schönlein purpura and intra-alveolar haemorrhage. *NDT Plus* 2008; 1 (3): 167-170.
32. Tarvin SE, Ballinger S. Henoch-Schönlein purpura. 2006; 16 (4): 259-263.
33. De la Prada Álvarez FJ, Prados Gallardo AM, Tugores Vázquez A, Uriol Rivera M, Saus Sarrias C, Morey Molina A. Shönlein-Henoch nephritis complicated with pulmonary renal syndrome. *An Med Int Madrid Spain* 2005; 22: 441-444.
34. García-Olivé I, Prat JM. Pulmonary vasculitis. *Clinical Pulmonary Medicine* 2011; 18 (4): 186-191.
35. Perelló Carbonell R, Supervía Caparrós A, Nolla Salas J, et al. Hemorragia alveolar y crioglobulinemia mixta asociada al virus de la hepatitis C. A propósito de tres casos. *Anales de Medicina Interna* 2005; 22 (11): 529-531.
36. Durán Delgado OD, Cantero Hernández R, et al. Presentación de 1 caso con crioglobulinemia mixta tipo II. *Revista Cubana de Medicina* 2001; 40: 288-291.
37. Ferri CM, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2004; 33 (6): 355-374.
38. Ramos-Casals MA, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2006; 36 (3): 189-196.
39. Santana AN, Antunes CT, et al. Acometimento pulmonar na doença de Behçet: uma boa experiência com o uso de imunossupressores." *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2008; 34: 362-366.
40. Fairley C, Wilson JW, et al. Pulmonary involvement in Behçet's syndrome. *Chest* 1989; 96 (6): 1428-1429.