

Artículo Original

## Síndrome pulmón-riñón en pacientes con hallazgos incidentales de agentes infecciosos

### *Pulmonary-renal syndrome in patients with incidental findings of infectious agents*

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.625.006>

Edinson Dante Meregildo-Rodriguez <sup>1,\*</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-1814-5593>

Brenda Aurora Dolores Tafur-Hoyos <sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-2733-3417>

Gustavo Vásquez-Tirado <sup>3</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

Recibido: 02/08/2022

Aceptado: 13/10/2022

### RESUMEN

El síndrome pulmón-riñón (SPR) o síndrome reno-pulmonar es la combinación de glomerulonefritis aguda rápidamente progresiva (GNARP) y hemorragia alveolar difusa (HAD) de causa autoinmune. El SPR fue inicialmente descrito por Goodpasture en el contexto del síndrome anti-membrana basal glomerular (MBG). Actualmente, las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) explican el 60% (rango 56–77.5%) de casos, el síndrome de Goodpasture el 15% (12.5–17.5%), y un 10% de casos se deben a otras causas. El SPR presenta un gran espectro clínico, desde la capilaritis pulmonar fulminante con HAD y falla respiratoria aguda, hasta formas más sutiles de enfermedad sólo detectables mediante lavado bronquio-alveolar (LBA). El objetivo de este estudio es presentar la primera serie peruana de SPR asociada a agentes infecciosos. Reportamos 3 casos, dos correspondieron a lupus eritematoso sistémico y uno a vasculitis asociada a poliangeítis microscópica. El primer caso se asoció a sobreinfección por *C. tropicalis*; el segundo caso a *A. fumigatus* y *C. albicans*; y el tercero a infestación por *A. lumbricoides*. Todos los casos se presentaron en mujeres, requirieron soporte ventilatorio invasivo y hemodiálisis, y dos resultaron letales. Concluimos que, el SPR es una condición clínica grave comúnmente asociada a sobreinfecciones o infestaciones, y que conlleva una elevada morbilidad y mortalidad. Puesto que no existen características clínicas específicas, resulta crucial tener un alto índice de sospecha. Las investigaciones pertinentes—pruebas inmunológicas, imagenológicas, y biopsia cutánea, renal y/o pulmonar—para precisar la etiología deben realizarse sin demora ya que el tratamiento precoz puede cambiar el pronóstico de estos pacientes.

**Palabras clave:** glomerulonefritis progresiva, hemorragia pulmonar, vasculitis, anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo.

### ABSTRACT

*Pulmonary-renal syndrome (PRS) or reno-pulmonary syndrome is the combination of acute rapidly progressive glomerulonephritis (RPGNRP) and autoimmune diffuse alveolar hemorrhage (DAH). RPS was initially described by Goodpasture in the context of anti-glomerular basement membrane (GBM) syndrome. Currently, ANCA-associated vasculitides (AAV) explain 60% (range 56–77.5%) of cases, Goodpasture syndrome 15% (12.5–17.5%), and 10% of cases are due to other causes. PRS presents a wide clinical spectrum, from fulminant pulmonary capillaritis with ADH and acute respiratory failure, to subtler forms of disease that can only be detected by bronchoalveolar lavage (BAL). The objective of this study is to present the first Peruvian series of SPR associated with infectious agents. We report 3 cases, two corresponded to systemic lupus erythematosus and one to vasculitis associated with microscopic polyangiitis. The first case was associated with superinfection by *C. tropicalis*; the second case to *A. fumigatus* and *C. albicans*; and the third to infestation by *A. lumbricoides*. All cases occurred in women, required invasive ventilatory support and haemodialysis, and two were fatal. We conclude that SPR is a serious clinical condition commonly associated with superinfections or infestations, and that it carries high morbidity and mortality. Since there are no specific clinical features, a high index of suspicion is crucial. Relevant investigations—immunological tests, imaging tests, and skin, kidney, and/or lung biopsies—to specify the etiology should be carried out without delay, since early treatment can change the prognosis of these patients.*

**Keywords:** progressive glomerulonephritis, pulmonary hemorrhage, vasculitis, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies.

<sup>1</sup> Escuela de Medicina, Universidad César Vallejo, Trujillo, Perú.

<sup>2</sup> Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo, Perú.

<sup>3</sup> Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

\*Autor de Correspondencia: [dante\\_meregildo@hotmail.com](mailto:dante_meregildo@hotmail.com)

### Introducción

El síndrome pulmón-riñón (SPR) o síndrome reno-pulmonar es la combinación de glomerulonefritis aguda rápidamente progresiva (GNARP) y hemorragia alveolar difusa (HAD) (de Groot *et al.*, 2002; Córdoba *et al.*, 2015) de causa autoinmune (West *et al.*, 2013). El SPR fue inicialmente descrito por Goodpasture en el contexto del síndrome anti-membrana basal glomerular (MBG) (Goodpasture, 2009). Actualmente, las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) explican el 60% (rango 56–77.5%) de casos, el síndrome de Goodpasture el 15% (12.5–17.5%), y un 10% de casos se deben a otras causas (Lefebvre *et al.*, 1995; West *et al.*, 2013). El SPR presenta un gran espectro clínico, desde la capilaritis pulmonar fulminante con HAD y falla respiratoria aguda, hasta formas más sutiles de enfermedad sólo detectables mediante lavado bronquio-alveolar (LBA) (Lefebvre *et al.*, 1995; de Groot *et al.*, 2002; Córdoba *et al.*, 2015). Si bien, la

biopsia renal y/o pulmonar pueden confirmar la enfermedad causal subyacente, las pruebas de autoanticuerpos permiten acortar el proceso diagnóstico, iniciar más rápido el tratamiento, y mejorar el pronóstico (West *et al.*, 2013).

La mayoría de los pacientes requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos y, a pesar de una intervención óptima, la mortalidad puede llegar al 50% (Papiris *et al.*, 2007). El síndrome es predominantemente de naturaleza autoinmune, con patogenia resultante de autoanticuerpos y complejos inmunes, como se ve en Síndrome de Goodpasture y lupus eritematoso sistémico. Dadas las consecuencias catastróficas de la detección y el tratamiento tardíos, la consideración oportuna de este síndrome es de suma importancia. El pilar del tratamiento incluye el inicio de corticosteroides en dosis altas y plasmaféresis cuando es adecuado. Pero la naturaleza inmunosupresora de este el tratamiento hace que los pacientes sean susceptibles a infecciones potencialmente mortales. En casos extremadamente infrecuentes, SPR puede desarrollar después de una infección estreptocócica (*Streptococcal pharyngitis*) (Mara-Koosham *et al.*, 2016). Por otra parte, la diseminación de patógenos, como el *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis) podría estar asociada a individuos con lupus erythematosus sistémico (LES), una rara presentación de SPR. Los resultados señalan que hay mayores tasas de infección en estos individuos que en la población general. Esto ha sido atribuido a los efectos inmunodisreguladores del LES, así como a los agentes inmunosupresores utilizados en su tratamiento (Ansari *et al.*, 2022). Otras bacterias, como *Legionella pneumonia*, un patógeno aeróbico gramnegativo, puede ser responsable del 2 al 15% de casos de neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización. En algunos casos, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, es posible el desarrollo de vasculitis, un grupo de entidades caracterizadas por inflamación vascular y lesión, que puede desencadenarse por infecciones y producción de citocinas y reclutamiento de neutrófilos para vasos pequeños y conllevar al desarrollo de SPR, con anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivo (Sher *et al.*, 2022). Los ANCA y las crioglobulinas están presentes en una amplia gama de condiciones infecciosas, inflamatorias y malignas con o sin evidencia de vasculitis clínica. La positividad de ANCA se ha descrito en pacientes con el virus humano de la inmunodeficiencia (VIH) o hepatitis C crónica (VHC), pero sólo una cantidad insignificante en proporción de estos pacientes desarrolló vasculitis ANCA verdadera. La crioglobulinemia ha sido detectada en ~50% de los pacientes con VHC y ~5% de estos pacientes tienen síntomas enfermedad (SPR) (Šerš *et al.*, 2022). Asimismo, la combinación de neumonía por COVID-19 y SPR por vasculitis asociada a ANCA ha planteado incertidumbre diagnóstica y dilema terapéutico. De acuerdo con las limitaciones actuales sobre COVID-19, la aplicación de fármacos de uso común en SPR, como la ciclofosfamida (CYC) y rituximab (RTX), debe pensarse cuidadosamente en la infección activa por COVID-19. En un caso de estudio, el paciente presentó hipoxemia severa, depleción completa de células B y síndrome respiratorio agudo severo por viremia del coronavirus después del tratamiento con RTX (Kochanek, *et al.*, 2022). A pesar de que las causas comunes del SPR incluyen la enfermedad anti-membrana basal glomerular (anti-GBM), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos vasculitis y lupus eritematoso sistémico, es posible describir casos de hemorragia pulmonar con riesgo vital asociado con el síndrome urémico hemolítico (SUH) por bacterias, como *Campylobacter* posiblemente asociada a una reacción inmunológica a esta bacteria. El uso de altas dosis de esteroides fue responsable de la rápida reversión de la enfermedad del paciente (SPR) (Bowen *et al.*, 2015)

En función de lo antes expuesto, presentamos a continuación, la primera serie de casos de SPR descrita en el Perú, ocurridos en el Hospital Regional Lambayeque (HRL). La finalidad de este estudio, es llamar la atención sobre este síndrome raro, resaltando la necesidad del diagnóstico y tratamiento precoz que puede reducir su elevada morbilidad y mortalidad.

## Materiales y métodos

La metodología de estudio de casos consistió en proporcionar una serie de sucesos representativos de situaciones problemáticas diversas de la vida real para su estudio y análisis. De esta manera, se pretende generar soluciones en la atención de la casuística de SPR en pacientes con hallazgos incidentales de agentes infecciosos. Siendo el proceso interpretativo utilizado para la caracterización en la fase preliminar (presentación del caso); fase eclosiva: "explosión" (opiniones, impresiones, juicios, posibles alternativas, etc.); fase de análisis (segunda vuelta a los hechos y a la información disponible, con la finalidad de dejar la subjetividad y llegar a la conceptualización que permitan la formulación de conceptos operativos o de principios concretos de acción, aplicables en el caso actual y ser utilizados en situaciones parecidas.

## Aspectos éticos

Los pacientes o sus familiares otorgaron su consentimiento informado para los reportes de casos. Se contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional Lambayeque

## Resultados

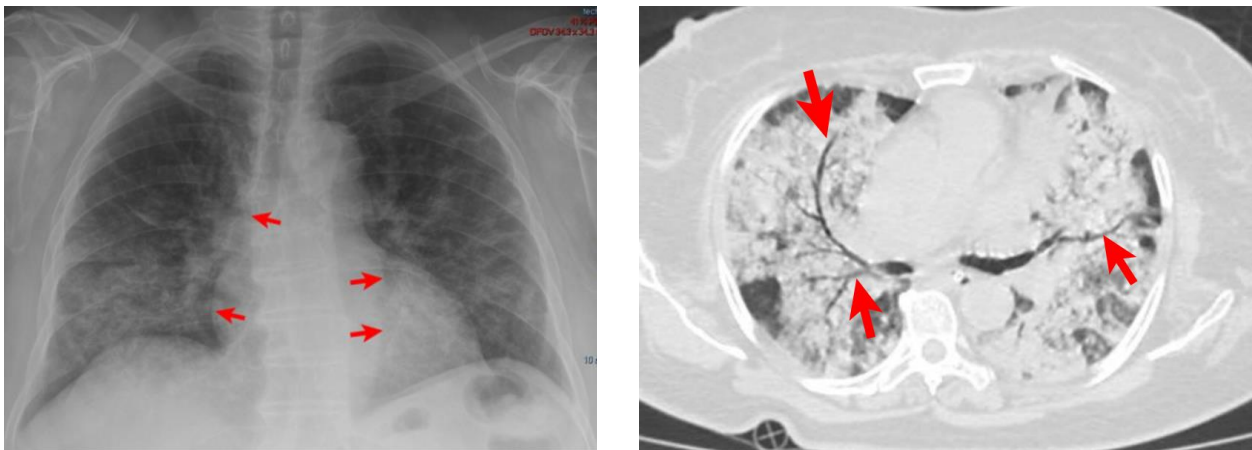
Se realizó el seguimiento y posterior análisis de tres casos de síndrome pulmón-riñón en pacientes con hallazgos incidentales de agentes infecciosos.

**Caso 1:** Mujer de 67 años procedente de Reque, Lambayeque, sin comorbilidades previas. Refería cocinar con leña desde hacía 20 años. Un año previo al ingreso cursó con anemia y artralgias de patrón inflamatorio en manos y rodillas. Una semana antes de su ingreso al HRL, inició con fiebre, disnea, tos, expectoración amarillenta con rasgos de

sangre, y hemoptisis. Acudió a médico particular quien diagnosticó “neumonía” e indicó ceftriaxona por cinco días. Tres días antes del ingreso se agregó epistaxis e hiporexia. El día de ingreso (6 de junio del 2017) se agregó edema palpebral y ardor ocular. Al examen: PA 120/80 mm Hg, FC 98 lpm, FR 22 rpm, Sat. O<sub>2</sub> 91% (FiO<sub>2</sub> 21%). Edema palpebral y palidez. Ap. Respiratorio: crepitantes difusos a predominio basal. Ap. Cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos, taquicárdicos. Resto del examen sin alteraciones.

La analítica mostró anemia moderada e hiperazoemia. Las baciloscopias para micobacterias resultaron negativas. El examen de orina reveló proteinuria (+), hematuria (++) , hematíes dismórficos, ausencia de cilindros y cristales, y urocultivo negativo. La radiografía (Rx.) de tórax mostró infiltrados alveolo-intersticiales difusos con broncograma aéreo (Figura 1, izquierda). Se plantearon los diagnósticos: 1) Insuficiencia respiratoria aguda (IRA), y 2) bronconeumonía bilateral. Se indicó piperacilina/tazobactam 4.5g EV cada 6 horas, vancomicina 1g EV cada 12 horas, hidrocortisona 50 mg EV cada 8 horas, y oxigenoterapia.

Una semana después de su ingreso se planteó el diagnóstico de SPR, y se indicó exámenes de anticuerpos. Un día después, fue hospitalizada a cargo de Neumología, y se realizó broncoscopia y LBA, evidenciándose mucosa normal y moco sanguinolento. Un día después, se inició metilprednisolona 1g EV cada 24 horas. La biopsia pulmonar transbronquial informó abundantes hemosiderófagos y leve infiltrado inflamatorio crónico inespecífico, no se encontró vasos, granulomas, ni necrosis caseosa. La PCR-RT para *M. Tuberculosis* en LBA fue negativa. Durante los días posteriores, la paciente cursó con deterioro clínico y radiológico, presentando mayor disnea, incremento de azoados, anemia severa, hemoptisis, y sangrado profuso por vía respiratoria. Doce días después de ingreso al HRL, la paciente fue transferida a la unidad de shock-trauma (UTS) iniciando ventilación mecánica invasiva (VMI) y soporte transfusional. La TC pulmonar mostró infiltrados alveolares difusos, consolidación y patrón con vidrio deslustrado bilaterales (Figura 1, derecha). Dieciséis días después del ingreso, completó 5 días de metilprednisolona e inició ciclofosfamida 1g EV. Veinte días después de su ingreso, la paciente inició hemodiálisis (HD) y fue transferida a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Ocho días después de su ingreso a UCI, cursó con leucopenia, fiebre, e hipotensión. Se diagnosticó neumonía intrahospitalaria, neutropenia febril, y shock séptico. Finalmente, la paciente falleció a los 35 días de estancia hospitalaria. Previo a su deceso, se aisló en urocultivos *C. tropicalis*.



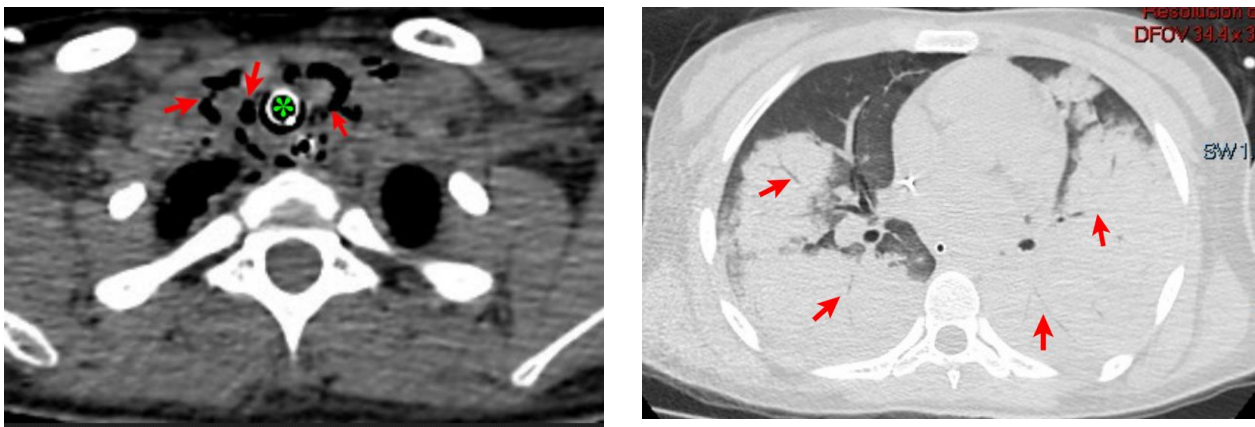
**Figura 1. Izquierda: Rx. tórax de ingreso que muestra infiltrados alveolo-intersticiales difusos en ambos hemitórax con broncograma aéreo (flechas rojas). Derecha: TC de tórax 12 días después del ingreso que muestra infiltrado alveolar bilateral (flechas rojas), intercalas con áreas de patrón en vidrio deslustrado**

**Caso 2:** Mujer de 17 años, procedente de Chota, Cajamarca. Antecedente de “artritis idiopática juvenil” diagnosticada hacía 2 meses, por lo cual recibió tratamiento con deflazacort 30 mg y etoricoxib 90 mg cada 24 horas. Presentaba desde hacía 3 semanas artralgias, astenia, y malestar general. Fue evaluada por médico indicándose exámenes auxiliares y analgésicos. Durante los días posteriores la sintomatología se agravó siendo hospitalizada. El día previo a su ingreso al HRL, cursó con “hematemesis” asociados a dificultad respiratoria, hiperazoemia, y fiebre.

El 01 de marzo del 2019 ingresó referida al HRL. Al examen físico PA 130/80 mm Hg, FC 138 lpm, FR 32 rpm, Sat. O<sub>2</sub> 82% FiO<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub> 36%). Mal estado general, pálida, edematosa, con dificultad respiratoria, con cánula binasal. Aparato respiratorio: crepitantes pulmonares bilaterales. Ap. Cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos, taquicárdicos, no soplos. Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación. Músculo-esquelético: sinovitis en rodillas, tobillos, y muñecas. S. Neurológico: somnolencia, no déficit focal. Se ordenó bioquímica básica, gases arteriales, pruebas de autoanticuerpos, ECG, y Rx. torácica. Se indicó: NPO, omeprazol 80 mg EV en bolo seguido de infusión a 8mg/hora y piperacilina/tazobactam 4.5 mg EV cada 6 horas.

Doce horas después de su ingreso, se evidenció hemoptisis, hematuria, anemia y plaquetopenia severa. Se plantearon los diagnósticos: 1) IRA, 2) síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), 3) HAD, 4) falla renal aguda (FRA), 5) SPR, y 6) hemorragia digestiva alta (HDA). Se realizó endoscopia digestiva alta no evidenciándose HDA.

Horas más tarde, la paciente presentó mayor dificultad respiratoria y anuria, siendo ingresada a UTS. Durante la intubación endotraqueal—sin complicaciones—se evidenció sangrado profuso procedente de vía aérea. Inició VMI, HD, metilprednisolona 1g EV, y transfusiones de hemoderivados. La TC de tórax mostró enfisema subcutáneo, neumomediastino, neumotórax, y consolidación pulmonar bilateral (**Figura 2**).



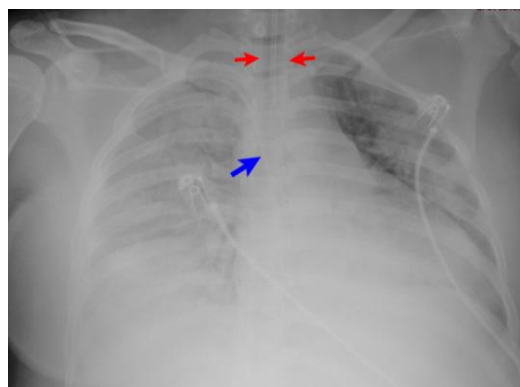
**Figura 2.** Izquierda: TC de tórax un día después del ingreso que muestra neumomediastino (flechas rojas) alrededor del tubo endotraqueal (asterisco verde). Derecha: TC de tórax un día después del ingreso que muestra consolidación pulmonar bilateral (flechas rojas)

Dos días después de su ingreso a emergencia fue transferida a UCI. Se colocó tubo de drenaje torácico derecho. Posteriormente, continuó con medidas de soporte, completó 5 días con metilprednisolona, indicándose luego dexametasona 4 mg EV cada 8 horas. La paciente falleció 5 días después de su ingreso a UCI en espera de inicio de plasmaféresis y ciclofosfamida. Los cultivos de hisopado nasal y secreción bronquial, tomados previo a su deceso, fueron positivos para *A. fumigatus* y *C. albicans*, respectivamente.

**Caso 3:** Mujer de 23 años, sin comorbilidades previas, indígena, no español parlante. Refería 4 embarazos previos, 2 de ellos abortos espontáneos. Fue hospitalizada durante 2 semanas en Nieva, Amazonas, por placenta previa, realizándose cesárea de emergencia y transfusión de 5 paquetes globulares. En el postoperatorio, cursó con anuria y edema generalizado, siendo referida al Hospital de Apoyo de Bagua, de donde fue referida al HRL. Ingresó a UTS del HRL el 21 de junio del 2022.

Al examen: PA 110/70 mm Hg, FC 80 lpm, FR 18 rpm, Sat. O<sub>2</sub> 99% (FiO<sub>2</sub> 95%). Mal estado general, afebril, edematosa, con sonda vesical y VMI, sin vasopresores. Ap. Respiratorio: crepitantes en ambos campos pulmonares. Ap. Cardiovascular sin alteraciones. Los diagnósticos de ingreso fueron: 1) IRA en VMI, 2) FRA, 3) SPR, 4) púrpura de cesárea por placenta previa con óbito fetal. Se indicó ceftriaxona 2g EV cada 24 horas, clindamicina 600 mg EV cada 8 horas, e infusión de furosemida 20 mg/hora. Horas más tarde, inició hemodiálisis.

Un día después de su ingreso a emergencia fue transferida a UCI donde continuó en soporte dialítico y ventilatoria. Tres días después de su ingreso a UCI cursó con hipertensión no controlada y taquicardia sinusal. Se aisló en heces *A. lumbricoides*, indicándose albendazol 400 mg cada 24h y transfusión de 1 paquete globular por anemia severa. El ecocardiograma mostró dilatación de cavidades cardiacas. Una semana después de su ingreso a UCI se agregó sangrado por tubo orotraqueal. La Rx. de tórax mostró infiltrados alveolo-intersticiales difusos bilaterales (**Fig. 3**). Se indicó metilprednisolona 1g EV cada 24h por 3 días debido a sospecha de vasculitis sistémica vs. LES. Se realizó TC cerebral y ecografía transcraneal que no mostraron alteraciones. Subsecuentemente, cedió el sangrado.



**Figura 3.** Rx. tórax de ingreso que muestra infiltrados alveolares difusos en ambos hemitórax, presencia de tubo endotraqueal (flechas rojas) y catéter venoso central



Se planteó plasmaféresis y ciclofosfamida, que debido a la notable mejoría clínica y laboratorial presentadas a partir del noveno día de su ingreso a UCI, no se llegaron a administrar. Posteriormente, continuó con prednisona 60 mg por día. A los 17 días de ingreso a UCI la paciente presentó poliuria espontánea, 3 días después fue extubada, y 2 días más tarde pasó a Medicina Interna. Subsecuentemente la función renal se normalizó, siendo dada de alta a los 30 días de estancia hospitalaria.

### Triangulación de los hallazgos incidentales

Los resultados laboratoriales más importantes de los 3 casos se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1. Características generales de los casos incluidos**

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad (años)	67	17	23
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
Tiempo de enfermedad (días)	7	21	
Antecedentes	Anemia y artralgiás	AIJ	CST y PP
Anemia severa	Sí	Sí	Sí
Plaquetopenia severa	No	Sí	No
Creatinina sérica máxima (mg/dl)	2.41	9.86	9.46
Urea sérica máxima (mg/dl)	212	220	239
Proteinuria	450 mg/24h	+	270 mg/24h
Hematuria	3+	3+	3+
Anticuerpos			
ANA	-	-	-
P-ANCA	+	+	-
C-ANCA	+	-	-
Anti-DNAs	-	-	+
Anti-Smith	-	-	-
C3, C4	Normal	C4: normal/C3: ↓	Normal
Test de Coombs directo	-	-	-
Anticoagulante lúpico	-	ND	ND
Anticardiolipina	IgM- / IgG-	ND	IgM+ / IgG-
Beta-2 glicoproteína	ND	ND	IgM- / IgG-
Factor reumatoideo	ND	+	ND
Anti-MBG	ND	ND	ND
SARS-COV2	NA	NA	Antígeno -
Serología hepatitis B, C, VIH, VDRL/RPR	-	-	-
Biopsia	Pulmonar	No	No
Diagnóstico final	PAM	LES	LES
Tratamiento	GC, HCQ, CYC	GC	GC, HCQ
VMI	Sí	Sí	Sí
Hemodiálisis	Sí	Sí	Sí
Dependiente de HD	NA	NA	No
Resultado final	Muerte	Muerte	Alta
Estancia hospitalaria (días)	35	9	30

AIJ: artritis idiopática juvenil; CST: cesárea; PP: placenta previa; ND: no disponible; NA: no aplica; VMI: ventilación mecánica invasiva; +: positivo, -: negativo; GC: glucocorticoides; CYC: ciclofosfamida; HCQ: hidroxiclóricoquina; PAM: poliangeítis microscópica; LES: lupus eritematoso sistémico

La patología primaria en la mayoría de los SPR es la inflamación y necrosis de vasos sanguíneos de pequeño calibre agrupados bajo el término vasculitis de vasos pequeños. La inflamación alveolar y glomerular surge a través de la infiltración de neutrófilos a través del endotelio vascular que afecta predominantemente a las arteriolas, los capilares y las vénulas. Dentro del pulmón, la ruptura y degradación de la pared capilar pulmonar y la matriz intersticial da como resultado la destrucción y necrosis de la pared del vaso. La vasculitis mediada por inmunocomplejos puede dar lugar a una capilaritis pulmonar necrótica aislada en la que los glóbulos rojos dañados se extravasan directamente al tejido alveolar y provocan una hemorragia alveolar (Schwarz *et al.*, 1998). Por su parte, el hallazgo patológico renal predominante en el SPR es la glomerulonefritis necrotizante (Jara, 2003). Dentro de éste existen múltiples variaciones patológicas dependiendo de la etiología exacta. Si bien la necrosis fibrinoide y la microangiopatía *in situ* son características comunes, rara vez se observan granulomas necrosantes compatibles con GPA en la biopsia renal y la evidencia directa de vasculitis de vasos pequeños es poco común (Aasarod *et al.*, 2001). La formación de medias lunas significa compromiso glomerular extenso, mientras que la fibrosis y la atrofia tubular son características de mal pronóstico. La glomerulonefritis implica la ausencia de depósito de inmunocomplejos, inmunoglobulinas o complemento dentro de la muestra de biopsia cuando se examina mediante inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Esta es una característica de la vasculitis necrosante que se observa en la MPA. Estos trastornos exhiben una considerable heterogeneidad en la presentación clínica tanto en severidad como en pronóstico. El reconocimiento temprano depende de un alto índice de sospecha clínica combinado con una evaluación completa del cuadro clínico, la serología, radiología e histología disponibles, y la exclusión de diagnósticos alternativos. Mientras que una presentación frecuente de SPR es un paciente que presenta dificultad para respirar y fiebre con infiltrados pulmonares en una radiografía de tórax, un número significativo de pacientes se deteriora rápidamente y presenta insuficiencia respiratoria y/o renal potencialmente

mortal que requiere ingreso en la UCI. Inicialmente, el diagnóstico puede no ser claro, y puede ser confundido con otras infecciones de origen viral o bacterial, inclusive presenta similitudes con la presentación de neumonía o insuficiencia cardíaca grave con edema pulmonar (McCabe *et al.*, 2011).

La caracterización del estímulo preciso para la producción de ANCA, que son parte fundamental en la identificación de la SPR, por parte de las células B es objeto de muchas investigaciones en curso. Es bien sabido que los trastornos inflamatorios crónicos como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y la hepatitis autoinmune tienen una fuerte asociación con la positividad de ANCA, particularmente, mieloperoxidada (MPO) (Wathen & Harrison, 1987). Las hipótesis arraigadas en la teoría del mimetismo molecular han sugerido que la infección crónica puede actuar como un desencadenante inmunológico por antígenos bacterianos que imitan morfológicamente a los péptidos neutrófilos que conducen a la producción de ANCA (Davies, 1997). La colonización por *Staphylococcus aureus* de la cavidad nasal es un factor de riesgo establecido para la recaída de la enfermedad en granulomatosis con poliangiitis (GPA) que se cree que es el resultado de repeticiones CpG dentro del ADN estafilocócico que actúa como estímulo antigénico (Popa *et al.*, 2002). En otras partes del campo respiratorio, las enfermedades pulmonares supurativas crónicas, como la fibrosis quística y las bronquiectasias, exponen a los pacientes a altas cargas bacterianas durante períodos prolongados y existe un interés creciente en la reactividad del antígeno ANCA objetivo no clásico que puede tener un papel patogénico en estas enfermedades. Esto quizás se ilustra mejor con la débil asociación entre el antígeno bactericida que aumenta la permeabilidad (BPI) y las poblaciones de fibrosis quística colonizadas por pseudomonas, donde la presencia de BPI-ANCA confiere un mayor riesgo de una disminución más rápida de la función pulmonar y peores resultados. La aclaración adicional de la patogenicidad de estos autoantígenos puede ser importante para mejorar nuestra comprensión de estas complejas enfermedades multisistémicas que en muchos casos tienden a ser confundidas con otros agentes infecciosos (McCabe *et al.*, 2011).

## Discusión

En países desarrollados, las VAA y la enfermedad anti-MBG causan el 90% de casos de SPR (Lefebvre *et al.*, 1995; McCabe *et al.*, 2011; West *et al.*, 2013). En los países pobres, son escasos los estudios disponibles sobre SPR. Una serie de 11 casos publicada en Colombia, reportó como causas principales de SPR a las VAA—poliangeítis microscópica (35.7%) y granulomatosis con poliangeítis (21.4%)—, seguido del LES (21.7%), mientras que otras etiologías aportaron cada una con el 7% de casos. Ningún caso fue causado por enfermedad anti-MBG (Córdoba *et al.*, 2015). Esto concuerda con nuestros resultados, lo que sugiere que, a diferencia de los países más pudientes, en Latinoamérica parece ser poco frecuente el síndrome anti-MBG como etiología de SPR.

En algunas ocasiones, el diagnóstico etiológico puede ser difícil o no llegarse a un diagnóstico definitivo, como en nuestra serie de casos (Tabla 1). Así mismo, diversas condiciones clínicas pueden presentar características clínicas similares al SPR. Por ejemplo, estados de bajo gasto cardíaco con edema pulmonar e hipoperfusión renal, hipertensión maligna con insuficiencia renal y cardíaca con edema pulmonar, y neumonía con insuficiencia renal inducida por sepsis (Lefebvre *et al.*, 1995; West *et al.*, 2013). Además, cualquier causa de FRA puede resultar en oliguria y edema pulmonar, simulando SPR. Igualmente, puede ocurrir HAD secundaria a una serie de patologías no autoinmunes.

En nuestro país, varias infecciones pueden cursar con infiltrados pulmonares alveolares, falla ventilatoria y FRA. Por ejemplo, leptospirosis (Silva-Díaz *et al.*, 2015), fiebre amarilla (Meregildo-Rodríguez & Villegas-Chiroque, 2019b), influenza A (Zegarra *et al.*, 2012), peste (Meregildo-Rodríguez & Villegas-Chiroque, 2019a), hantavirus (Casapía *et al.*, s. f.), Legionelosis (Gea-Izquierdo *et al.*, 2012), malaria (Vega & Santiago, 2018), Covid-19 (Vargas *et al.*, 2022), entre otras. Sin embargo, el rasgo distintivo del SPR es la presencia de HAD y GNARP de naturaleza autoinmune (Goodpasture, 2009; West *et al.*, 2013).

Por otra parte, es bastante común, como en nuestra serie, que los casos de SPR se asocien a sobreinfecciones o infestaciones. Los mecanismos propuestos son diversos, entre los cuales se señalan la inmunosupresión generada por la misma enfermedad de base o sus complicaciones, incluyendo aquellas derivadas del tratamiento inmunosupresor. Se sabe que metilprednisolona, comparada con otros esteroides, se ha asociado con mayores tasas de infecciones bacterianas y oportunistas (Jayne, 2009; Mejía-Vilet & Ayoub, 2021), como en el caso de las 3 pacientes de nuestra serie. Safa *et al.*, (2016) reportaron el caso de un hombre de 32 años, en Bangladesh, quien presentó un cuadro febril agudo con ictericia, manifestación hemorrágica y afectación pulmonar-renal, diagnosticado inicialmente con SPR. Sin embargo, después de los exámenes más profundos, se llegó a la conclusión que el paciente padecía de *leptospirosis*, una enfermedad zoonótica, a menudo subdiagnosticada, que resulta en una mortalidad significativa ya que la características de presentación imitan otras enfermedades comúnmente prevalentes como la malaria, dengue, hepatitis aguda o fiebre tifoide. En otro caso, un hombre nativo americano de 36 años con antecedentes de tabaquismo había sido transferido de un hospital presentando hemoptisis hiperaguda y un empeoramiento rápido para respirar. Al momento de su ingreso, fue intubado, obnubilado y sedado. El examen físico había revelado disminución de la respiración, ruidos bilaterales y leve edema generalizado en la parte inferior de su extremidades. Además, el paciente tenía oliguria (~170 mL durante 24 horas) diagnosticado con SPR; pero dos semanas antes, el paciente había sido diagnosticado con faringitis estreptocócica (*Streptococcus*). Se le recetó penicilina (Mara-Koosham, 2016). Asimismo, otras formas de presenta la SPR puede asociar a la enfermedad púrpura de Henoch-Schonlein, nefropatía por IgA o inmunopatía idiopática glomerulonefritis asociada

a complejos. Sin embargo, la DAH asociado con glomerulonefritis posestreptocócica (*Streptococcus*) aguda (PSGN) es extremadamente raro pero posible (Sung *et al.*, 2007). Por otra parte, pacientes jóvenes con LES, el uso prolongados de inmunosupresores y la nefritis se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis (TB). La TB diseminada puede provocar un brote de la enfermedad; y este brote puede conducir a la propagación de la TB y, a su vez, aumentar la actividad de la enfermedad en el lupus, lo que lleva a un círculo vicioso. Los hallazgos de la nefritis lúpica activa podrían enmascarar una tuberculosis genitourinaria concomitante, diagnóstico insospechado durante la enfermedad terminal de paciente con SPR (Ansari *et al.*, 2022). Por otra parte, los ANCA y las crioglobulinas están presentes en una amplia gama de condiciones infecciosas, inflamatorias y malignas con o sin evidencia de vasculitis clínica. La positividad de ANCA se ha descrito en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis C crónica (VHC), pero solo una proporción insignificante de estos pacientes desarrolló vasculitis ANCA verdadera. La crioglobulinemia es visto en ~50% de los pacientes con VHC y ~5% de estos pacientes tienen enfermedad sintomática. Según estudios previos, la glomerulonefritis rápidamente progresiva y la afectación pulmonar son manifestaciones raras de la crioglobulinemia que pueden ser rápidamente progresiva a glomerulonefritis y vasculitis pulmonar en pacientes infectados por VIH y VHC (Šeršnovál *et al.*, 2022).

La vasculitis de pequeños vasos se asocia con necrosis y disrupción de las paredes vasculares. En pulmones, esto origina extravasación de eritrocitos hacia los alvéolos (Papiris *et al.*, 2007). En la HAD, la apariencia radiológica e histológica es muy similar entre las diversas etiologías, aunque puede haber otros indicios sobre la causa primaria. La necrosis fibrinoide glomerular asociada a semilunas, es el sello distintivo de la GNARP en la biopsia renal, y consiste en una glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria (GNNFS) (Fishbein & Fishbein, 2011). La ruptura de las paredes de los capilares glomerulares, el paso de células inmunitarias y el depósito de fibrina en el espacio de Bowman origina la formación de semilunas y obliteración del espacio de Bowman y pérdida de la función renal (Papiris *et al.*, 2007). La GNARP se clasifica en tres tipos: mediada por anticuerpos, mediada por inmunocomplejos y pauci-inmune. Los tres tipos se observan en la enfermedad anti-MBG, LES, y VAA (Kambham, 2012). La infección por *Legionella* puede precipitar la necrosis directa del epitelio alveolar a través de una destrucción tisular proteasa que causa la translocación alveolar de los eritrocitos, lo que conduce a hallazgos clínicos de translocación alveolar difusa de hemorragia. También se ha asociado con el desarrollo de una vasculitis mediada por autoinmunidad más sistémica. Esto está respaldado por los ANCA séricos detectados en infecciones por *Legionella*. La vasculitis inducida por *Legionella* es un fenómeno raro en la literatura y la morbilidad se ha relacionado con el retraso en el diagnóstico y el tratamiento, que incluye plasmáferesis, esteroides e IVIG (Sher *et al.*, 2022). Por otra parte, la combinación de neumonía por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y el síndrome pulmonar-renal por vasculitis asociada a ANCA (VAA) plantea incertidumbre diagnóstica y un dilema terapéutico. De acuerdo con las limitaciones actuales del conocimiento del COVID-19, la aplicación de fármacos de uso común en AAV, ciclofosfamida (CYC) y rituximab (RTX), debe pesarse cuidadosamente en la infección activa por COVID-19, ya que podría originar una recaída aguda del SPR por tratamiento inadecuado con RTX con pacientes infectados por COVID-19 (Kochanek *et al.*, 2022). En algunos casos, la hemorragia pulmonar con riesgo vital puede estar asociado con el síndrome urémico hemolítico (SUH) por *Campylobacter*. Un inicio con altas dosis de esteroides conlleva a una rápida reversión de la enfermedad SPR (Bowen, 2015).

Por otra parte, la HAD se presenta en un amplio espectro clínico: en forma aguda o insidiosa, como un cuadro leve o severo. Las manifestaciones como disnea, hemoptisis, anemia e hipoxia no son sensibles ni específicas, y podrían atribuirse a complicaciones de la vasculitis, al tratamiento, a sobrecarga de fluidos, o infección. Además, no todos los pacientes con HAD presentan hemoptisis y/o disnea (Lin *et al.*, 2009; Ter Maaten *et al.*, 1996). Igualmente, la Rx. de tórax es poco sensible e inespecífica para el diagnóstico de HAD. Hasta el 13% de pacientes con HAD no muestran infiltrados alveolares en las radiografías (Haworth *et al.*, 1985; Lauque *et al.*, 2000; Lin *et al.*, 2009). Típicamente, las opacidades cambian rápidamente, extendiéndose o resolviéndose dentro de las 48 horas. Los derrames pleurales no son característicos del SPR y deben sugerir falla cardíaca o sobrecarga de fluidos. La TC es superior a la Rx. para detectar HAD, evidenciando patrón en vidrio esmerilado (Caso 1) o consolidaciones con broncogramas aéreos (Caso 2); y es particularmente útil ante la sospecha de HAD con Rx. Normal (Marasco *et al.*, 1993; Cortese *et al.*, 2008). Sin embargo, no existe un patrón tomográfico específico de HAD (Cordier *et al.*, 1990; Hansell, 2002). En nuestro estudio, las imágenes pulmonares tuvieron patrones muy diversos, incluyendo la imagen de “pulmón blanco”, patrón en vidrio esmerilado, infiltrados alveolo-intersticiales, consolidaciones, broncograma aéreo, neumomediastino, y neumotórax (Figuras 1 a 3). En la HAD aguda la broncoscopia permite ver sangre fresca o un retorno cada vez más hemorrágico en el LBA. En la HAD subaguda o recurrente  $\geq 20\%$  de macrófagos cargados de hemosiderina con la tinción azul de Prusia confirma el diagnóstico. La broncoscopia y BAL son especialmente útiles en casos donde hay dificultad diagnóstica (Pérez-Arellano *et al.*, 1992; Quadrelli *et al.*, 2017). La HAD ocasiona restricción pulmonar e incremento de la captación de monóxido de carbono (CO) inhalado, pero la depuración pulmonar está retrasada (Ewan *et al.*, 1976). La relación entre la captación y la depuración indica HAD durante las últimas 48-72 horas. Existen preocupaciones sobre la validez de esta prueba en el contexto de edema pulmonar, neumonía, o enfermedad pulmonar subyacente, todas las cuales causan restricción, pero reducen la absorción de CO (West *et al.*, 2013). La histología pulmonar obtenida mediante biopsia transbronquial, toracoscopia asistida por video, o abierta, es el *gold estándar* diagnóstico de HAD secundaria a vasculitis de vasos pequeños (West *et al.*, 2013). La capilaritis es la lesión vascular más frecuente, presente en dos tercios de los casos, con similar frecuencia entre los casos P-ANCA y C-ANCA positivos (Gaudin *et al.*, 1995). Sin embargo, los hallazgos de

capilaritis no son específicos para los diferentes tipos de vasculitis de vasos pequeños, la enfermedad anti-MBG presenta lesiones similares (Lombard *et al.*, 1989). En la granulomatosis de Wegener, actualmente, granulomatosis con poliangeítis (GPA), puede haber inflamación granulomatosa con focos de necrosis (Travis *et al.*, 1990). No obstante, la biopsia pulmonar no está exenta de errores de muestreo, complicaciones, y poca factibilidad en el escenario clínico agudo (Lefebvre *et al.*, 1995; West *et al.*, 2013).

Las características clínicas de la FRA son inespecíficas, como oliguria, edema periférico o pulmonar, e hipertensión. Los azoados no siempre están elevados en la presentación inicial del SPR. Debe realizarse uroanálisis, estimación del cociente proteína/creatinina o proteinuria, y en última instancia, biopsia renal para confirmar el diagnóstico de GNNFS siempre que se sospeche una causa autoinmune (West *et al.*, 2013). La histología renal típicamente revela GNNFS con semilunas. En las VAA, la inmunofluorescencia muestra glomerulonefritis pauci-inmune (Jennette & Falk, 1997). En la enfermedad anti-MBG, la inmunohistoquímica muestra depósitos lineales de anticuerpos de inmunoglobulina G a lo largo de la membrana basal (Kambham, 2012). Otras causas de SPR autoinmune tiene diferentes patrones de depósito de anticuerpos dentro de los glomérulos, incluidos depósitos granulares dispersos de diversas inmunoglobulinas en el LES (West *et al.*, 2013).

GPA y poliangeítis microscópica comparten varias características clínicas, inmunológicas, histológicas, y resultados clínicos similares. Las manifestaciones en oído, nariz y garganta pueden presentarse en la GPA y PAM, pero son mucho más comunes en GPA (90 % frente al 35 % en PAM) (Lefebvre *et al.*, 1995; McCabe *et al.*, 2011; West *et al.*, 2013). La afectación renal es común en GPA y PAM, aunque la glomerulonefritis se encuentra en solo el 18% de los pacientes al momento de la presentación inicial, pero posteriormente se presenta en 77-85% de los pacientes, generalmente dentro de los primeros 2 años del inicio de la enfermedad (Lefebvre *et al.*, 1995; McCabe *et al.*, 2011; Binet *et al.*, 2021). En nuestra serie, todas las pacientes cursaron con FRA y necesitaron HD y soporte ventilatorio. En el estudio de Córdoba *et al.*, el 63% de casos requirió HD y el 85% precisó de soporte ventilatorio (Córdoba *et al.*, 2015). Aproximadamente el 82-94% de los pacientes con GPA o PAM tienen un ANCA positivo. La GPA se asocia principalmente con PR3-ANCA (65-75% de los casos), mientras que la PAM se asocia principalmente con MPO-ANCA (55-65% de los casos). Sin embargo, entre el 20-30% de los pacientes con GPA o PAM tienen el ANCA alternativo y al menos el 10 % de los pacientes son ANCA negativos (Lefebvre *et al.*, 1995; West *et al.*, 2013). Por tanto, un resultado negativo no descarta GPA o PAM. Siempre que sea posible, el diagnóstico debe confirmarse mediante biopsia del sitio afectado por la enfermedad. Si no es posible tomar una biopsia de inmediato, no se debe retrasar la terapia, pero se debe tomar la biopsia lo antes posible después del inicio del tratamiento. El inicio de tratamiento sin una biopsia confirmatoria puede ser apropiado ante un paciente grave en VMI y sin afectación extrapulmonar, en quien la biopsia pulmonar implica riesgo significativo. Incluso en este contexto, se debe intentar realizar una biopsia cuando el paciente esté más estable, especialmente si persiste la incertidumbre diagnóstica (Lefebvre *et al.*, 1995; West *et al.*, 2013).

Generalmente, la biopsia se toma de piel o riñón, y con menos frecuencia, de pulmón. Las biopsias renales se deben realizar cuando haya manifestaciones evidentes de compromiso renal (hiperazoemia o sedimento urinario activo). En ausencia de afectación renal, el diagnóstico de GPA o PAM puede realizarse mediante biopsia pulmonar, generalmente abierta o toracoscópica. Las biopsias pulmonares transbronquiales son poco útiles, y en <10% de casos se obtiene tejido suficiente para el diagnóstico. Por tanto, un resultado negativo en las muestras transbronquiales no excluye GPA o PAM. El hallazgo típico en las biopsias del tracto respiratorio superior en pacientes con GPA y PAM es inflamación aguda y crónica, con capilaritis o, menos frecuentemente, inflamación granulomatosa. La inflamación granulomatosa es diagnóstica de GPA; mientras que, la lesión histológica típica de la PAM es la capilaritis pulmonar (Lefebvre *et al.*, 1995; de Groot *et al.*, 2002; West *et al.*, 2013).

En nuestra serie, se realizó broncoscopia, LBA y biopsia pulmonar transbronquial a una sola paciente y no se realizó biopsia renal a ninguna de los casos. Aunque esta biopsia no aportó al diagnóstico etiológico de la enfermedad de base, si contribuyó al diagnóstico de HAD y la exclusión de otros diferenciales. En la serie de Córdoba *et al.*, comentada previamente, no se describe ningún procedimiento diagnóstico invasivo a ninguno de los 11 casos descritos (Córdoba *et al.*, 2015).

El objetivo del tratamiento de los pacientes con SPR es lograr una remisión prolongada. En general, el manejo del SPR dependerá de la etiología y la gravedad de las manifestaciones asociadas. En el caso de las VAA, LES, y enfermedad anti-MBG, el tratamiento usualmente incluye corticoides (metilprednisolona) y ciclofosfamida (Fauci *et al.*, 1971; Lockwood *et al.*, 1977). Otras opciones son rituximab y plasmaféresis, mientras que, en los casos refractarios, se ha reportado beneficio con inmunoglobulina endovenosa, infliximab, alemtuzumab, y globulina antitímocítica (von Vigier *et al.*, 2000; Rodríguez *et al.*, 2002; McCabe *et al.*, 2011). Las medidas de soporte, como la VMI y HD, reducen también las complicaciones (West *et al.*, 2013). Es importante notar que, en el estudio de Córdoba *et al.*, se encontró la misma tasa de mortalidad de 67%, que en nuestra serie (Córdoba *et al.*, 2015).

En conclusión, el SPR se define por la concurrencia de HAD y GNARP inmunomediadas. Independientemente de la etiología, el SPR es una condición clínica grave con elevada morbilidad y mortalidad (von Vigier *et al.*, 2000; West *et al.*, 2013) y que comúnmente se asocia a sobreinfecciones o infestaciones. En la presente serie, 2 de 3 casos, resultaron letales. Dado que no existen características clínicas específicas y que, el diagnóstico y el tratamiento precoz pueden



cambiar el pronóstico, resulta crucial tener un alto índice de sospecha. Sin embargo, diferenciar causas comunes de insuficiencia renal y respiratoria de SPR puede ser todo un reto, particularmente cuando el SPR coexiste con neumonía o edema pulmonar (Lefebvre *et al.*, 1995; de Groot *et al.*, 2002; McCabe *et al.*, 2011; Binet *et al.*, 2021). Ante la sospecha de SPR, las investigaciones pertinentes para confirmar el diagnóstico etiológico como estudios inmunológicos, imagenológicos, seguidos de biopsia cutánea, renal y/o pulmonar, deben realizarse sin demora.

### Conflicto de intereses

No se reporta conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Al Hospital Regional Lambayeque.

### Referencias

- Aasarod, K., Bostad, L., Hammerstrom, J., Jorstad, S. & Iversen, B. M. (2001). Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*, 16.(5), 953-960. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.5.953>
- Ansari, M., Chandra, A., Rao, N., Dhanorkar, M., & Malhotra, K. P. (2022). POS-065 Disseminated tuberculosis in systemic lupus erythematosus: a rare presentation as a pulmonary-renal syndrome. THE ISN FRONTIERS MEETING, NEW DELHI, 2022. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/363660908\\_POS-065\\_DISSEMINATED\\_TUBERCULOSIS\\_IN\\_SYSTEMIC\\_LUPUS\\_ERYTHEMATOSUS\\_A\\_RARE\\_PRESENTATION\\_AS\\_A\\_PULMONARY-RENAL\\_SYNDROME](https://www.researchgate.net/publication/363660908_POS-065_DISSEMINATED_TUBERCULOSIS_IN_SYSTEMIC_LUPUS_ERYTHEMATOSUS_A_RARE_PRESENTATION_AS_A_PULMONARY-RENAL_SYNDROME) (Acceso julio 2022).
- Binet, Q., Aydin, S., Lengele, J.-P., & Cambier, J.-F. (2021). Lessons for the clinical nephrologist: An uncommon cause of pulmonary-renal syndrome. *Journal of Nephrology*, 34(3), 935-938. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00846-6>
- Bowen, E. E., Hangartner, R., & Macdougall, I. (2016). Campylobacter-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Associated with Pulmonary-Renal Syndrome. *Journal of general internal medicine*, 31(3), 353-356. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3403-6>
- Casapía, M., Mamani, E., García, M. P., Miraval, M. L., Valencia, P., Quino, A. H., Álvarez, C., & Donaires, L. F. (s. f.). Síndrome pulmonar por Hantavirus (Virus Río Mamoré) en la Amazonía Peruana. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342012000300016](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342012000300016) (Acceso mayo 2022).
- Cordier, J.-F., Valeyre, D., Guillevin, L., Loire, R., & Brechot, J.-M. (1990). Pulmonary Wegener's Granulomatosis. *Chest*, 97(4), 906-912. <https://doi.org/10.1378/chest.97.4.906>
- Córdoba, J. P., González, C., Huérfano, M., Vela, F., & Rodríguez, P. (2015). Síndrome pulmón-riñón: Serie de casos del Hospital Universitario San Ignacio. *Revista Colombiana de Reumatología*, 22(1), 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.02.005>
- Cortese, G., Nicali, R., Placido, R., Gariazzo, G., & Anrò, P. (2008). Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *La Radiologia Medica*, 113(1), 16-28. <https://doi.org/10.1007/s11547-008-0229-x>
- de Groot, K., Gross, W. L., & Schnabel, A. (2002). Das pulmorenale Syndrom. *Der Internist*, 44(9), 1140-1150. <https://doi.org/10.1007/s00108-003-1023-4>
- Ewan, P. W., Jones, H. A., Rhodes, C. G., & Hughes, J. M. B. (1976). Detection of Intrapulmonary Hemorrhage with Carbon Monoxide Uptake: Application in Goodpasture's Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 295(25), 1391-1396. <https://doi.org/10.1056/NEJM197612162952502>
- Fauci, A. S., Wolff, S. M., & Johnson, J. S. (1971). Effect of Cyclophosphamide upon the Immune Response in Wegener's Granulomatosis. *New England Journal of Medicine*, 285(27), 1493-1496. <https://doi.org/10.1056/NEJM197112302852701>
- Fishbein, G., & Fishbein, M. (2011). Lung Vasculitis and Alveolar Hemorrhage: Pathology. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 32(03), 254-263. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1279823>
- Gaudin, P. B., Askin, F. B., Falk, R. J., & Jennette, J. C. (1995). The Pathologic Spectrum of Pulmonary Lesions in Patients With Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies Specific for Anti-Proteinase 3 and Anti-Myeloperoxidase. *American Journal of Clinical Pathology*, 104(1), 7-16. <https://doi.org/10.1093/ajcp/104.1.7>
- Goodpasture, E. W. (2009). The Significance Of Certain Pulmonary Lesions In Relation To The Etiology Of Influenza. *The American Journal of the Medical Sciences*, 338(2), 148-151. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31818fff94>

- Hansell, D. M. (2002). Small-Vessel Diseases of the Lung: CT-Pathologic Correlates. *Radiology*, 225(3), 639-653. <https://doi.org/10.1148/radiol.2253011490>
- Haworth, S. J., Savage, C. O., Carr, D., Hughes, J. M., & Rees, A. J. (1985). Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *BMJ*, 290(6484), 1775-1778. <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6484.1775>
- Jara, L. J., Vera-Lastra, O., & Calleja, M. C. (2003). Pulmonary-renal vasculitic disorders: differential diagnosis and management. *Current rheumatology reports*, 5(2), 107-115. <https://doi.org/10.1007/s11926-003-0038-0>
- Jayne, D. (2009). Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology*, 14(1), 42-48. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01101.x>
- Jennette, J. C., & Falk, R. J. (1997). Small-Vessel Vasculitis. *New England Journal of Medicine*, 337(21), 1512-1523. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711203372106>
- Kambham, N. (2012). Crescentic Glomerulonephritis: An Update on Pauci-immune and Anti-GBM Diseases. *Advances in Anatomic Pathology*, 19(2), 111-124. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318248b7a1>
- Kochanek, M., Garcia Borrega, J., Beckmann, L., Neuhaus, J., Gathof, B. S., Di Cristanziano, V., Haggmann, H., & Borrega, G. (2021). Plasma exchange with COVID-19 convalescent plasma in a patient with severe ANCA-associated vasculitis and COVID-19 pneumonia after rituximab therapy. *Clinical kidney journal*, 15(1), 162-164. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab095>
- Lauque, D., Cadranet, J., Lazor, R., Pourrat, J., Ronco, P., Guillemin, L., & Cordier, J.-F. (2000). Microscopic Polyangiitis with Alveolar Hemorrhage A Study of 29 Cases and Review of the Literature: *Medicine*, 79(4), 222-233. <https://doi.org/10.1097/00005792-200007000-00003>
- Lefebvre, Ch., Lambert, M., & Pirson, Y. (1995). Le Syndrome Pneumo-Renal: Strategie Diagnostique Et Therapeutique. *Acta Clinica Belgica*, 50(2), 94-102. <https://doi.org/10.1080/17843286.1995.11718429>
- Lin, Y., Zheng, W., Tian, X., Zhang, X., Zhang, F., & Dong, Y. (2009). Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Complicated With Diffuse Alveolar Hemorrhage: A Study of 12 Cases. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 15(7), 341-344. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181b59581>
- Lockwood, C. M., Pinching, A. J., Sweny, P., Rees, A. J., Pussell, B., Uff, J., & Peters, D. K. (1977). Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immune-complex crescentic nephritis. *The Lancet*, 309(8002), 63-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)91079-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)91079-0)
- Lombard, C. M., Colby, T. V., & Elliott, C. G. (1989). Surgical pathology of the lung in anti-basement membrane antibody-associated Goodpasture's syndrome. *Human Pathology*, 20(5), 445-451. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(89\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0046-8177(89)90009-9)
- Mara-Koosham, G., Stoltze, K., Aday, J., & Rendon, P. (2016). Pulmonary Renal Syndrome After Streptococcal Pharyngitis: A Case Report. *Journal of investigative medicine high impact case reports*, 4(2), 2324709616646127. <https://doi.org/10.1177/2324709616646127>
- Marasco, W. J., Fishman, E. K., Kuhlman, J. E., & Hruban, R. H. (1993). Acute pulmonary hemorrhage CT evaluation. *Clinical Imaging*, 17(1), 77-80. [https://doi.org/10.1016/0899-7071\(93\)90021-E](https://doi.org/10.1016/0899-7071(93)90021-E)
- McCabe, C., Jones, Q., Nikolopoulou, A., Wathen, C., & Luqmani, R. (2011). Pulmonary-renal syndromes: An update for respiratory physicians. *Respiratory Medicine*, 105(10), 1413-1421. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.05.012>
- Mejía-Vilet, J. M., & Ayoub, I. (2021). The Use of Glucocorticoids in Lupus Nephritis: New Pathways for an Old Drug. *Frontiers in Medicine*, 8, 622225. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.622225>
- Meregildo-Rodriguez, E. D., & Villegas-Chiroque, M. (2019a). Peste septicémica rápidamente fatal secundaria a peste bubónica primaria inicialmente no diagnosticada: Reporte de caso. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 36(3), 515. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2019.363.4292>
- Meregildo-Rodriguez, E. D., & Villegas-Chiroque, M. (2019b). Fiebre amarilla selvática con serología positiva para leptospira en un varon joven peruano. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 36(4), 700-704. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2019.364.4347>
- Papiris, S. A., Manali, E. D., Kalomenidis, I., Kapotsis, G. E., Karakatsani, A., & Roussos, C. (2007). Bench-to-bedside review: Pulmonary-renal syndromes – an update for the intensivist. *Critical Care*, 11(3), 213. <https://doi.org/10.1186/cc5778>

- Pérez-Arellano, J. L., Losa García, J. E., García Macías, M. C., Gómez Gómez, F., Jiménez López, A., & de Castro, S. (1992). Hemosiderin-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid. *Acta Cytologica*, 36(1), 26-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1546509/> (Acceso mayo 2022).
- Popa, E. R., Stegeman, C. A., Kallenberg, C. G., & Tervaert, J. W. (2002). Staphylococcus aureus and Wegener's granulomatosis. *Arthritis research*, 4(2), 77-79. <https://doi.org/10.1186/ar392>
- Quadrelli, S., Dubinsky, D., Solis, M., Yucra, D., Hernández, M., Karlen, H., & Brigante, A. (2017). Immune diffuse alveolar hemorrhage: Clinical presentation and outcome. *Respiratory Medicine*, 129, 59-62. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.003>
- Rodriguez, W., Hanania, N., Guy, E., & Guntupalli, J. (2002). Pulmonary-renal syndromes in the intensive care unit. *Critical Care Clinics*, 18(4), 881-895. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(02\)00029-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(02)00029-5)
- Safa, J., Mahmood, F., Mamun, S., Ferdous, M., & Jalaluddin, M. (2016). An Experience with Severe Leptospirosis (Weil's Disease): A Case Report. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*, 15(1), 61-64. <https://doi.org/10.3329/cmshmcj.v15i2.31809>
- Schwarz, M. I., Zamora, M. R., Hodges, T. N., Chan, E. D., Bowler, R. P., & Tuder, R. M. (1998). Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest*, 113(6), 1609-1615. <https://doi.org/10.1378/chest.113.6.1609>
- Šeršnovál, N., Saulite, M., Kuzema, V., & Petersons, A. (2022). Pulmonary-renal syndrome in patient with chronic hepatitis c and hiv disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(Supplement 3), i139-i208. Disponible en: [https://academic.oup.com/ndt/article/37/Supplement\\_3/gfac067.001/6578412](https://academic.oup.com/ndt/article/37/Supplement_3/gfac067.001/6578412) (Acceso mayo 2022).
- Sher, N., Irandost, M., Habib, N., Tandon, A., & Khan, A. A. (2022). Legionella Pneumonia in an Immunocompromised Patient: An Underrecognized Trigger for Vasculitis and Pulmonary Hemorrhage. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 205, A4495. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1.MeetingAbstracts.A4495>
- Silva-Díaz, H., Llatas-Cancino, D. N., Campos-Sánchez, M. J., Aguilar-Gamboa, F. R., Mera-Villasis, K. M., & Valderrama-Ayén, M. Y. (2015). Leptospirosis frequency and socio-demographic characteristics associated in febrile patients from northern Perú. *Revista Chilena De Infectología: Organó Oficial De La Sociedad Chilena De Infectología*, 32(5), 530-535. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000600006>
- Sung, H. Y., Lim, C. H., Shin, M. J., Kim, B. S., Kim, Y. O., Song, H. C., Kim, S. Y., Choi, E. J., Chang, Y. S., & Bang, B. K. (2007). A case of post-streptococcal glomerulonephritis with diffuse alveolar hemorrhage. *Journal of Korean medical science*, 22(6), 1074-1078. <https://doi.org/10.3346/jkms.2007.22.6.1074>
- Ter Maaten, J. C., Franssen, C. F. M., Gans, R. O. B., Van Schijndel, R. J. M. S., & Hoorntje, S. J. (1996). Respiratory Failure in ANCA-Associated Vasculitis. *Chest*, 110(2), 357-362. <https://doi.org/10.1378/chest.110.2.357>
- Travis, W. D., Colby, T. V., Lombard, C., & Carpenter, H. A. (1990). A Clinicopathologic Study of 34 Cases of Diffuse Pulmonary Hemorrhage with Lung Biopsy Confirmation: The American Journal of Surgical Pathology, 14(12), 1112-1125. <https://doi.org/10.1097/0000478-199012000-00003>
- von Vigier, R. O., Trummler, S. A., Laux-End, R., Sauvain, M. J., Truttmann, A. C., & Bianchetti, M. G. (2000). Pulmonary renal syndrome in childhood: A report of twenty-one cases and a review of the literature. *Pediatric Pulmonology*, 29(5), 382-388. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(200005\)29:5<382::AID-PPUL7>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(200005)29:5<382::AID-PPUL7>3.0.CO;2-D)
- Wathen, C. W., & Harrison, D. J. (1987). Circulating anti-neutrophil antibodies in systemic vasculitis. *Lancet (London, England)*, 1(8540), 1037. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92310-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92310-5)
- West, S. C., Arulkumaran, N., Ind, P. W., & Pusey, C. D. (2013). Pulmonary-renal syndrome: A life threatening but treatable condition. *Postgraduate Medical Journal*, 89(1051), 274-283. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131416>