

ФУЛМИНАНТНА ФОРМА НА ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ХЕМОСИДЕРОЗА: РЯДКА ПРИЧИНА ЗА ВНЕЗАПНА СМЪРТ

Д. Методиев¹, М. Анкова², Ц. Бошнакова¹, Я. Тошев¹, Г. Стоянова³

Отделение по Клинична патология,
Пета Многопрофилна Болница за активно лечение, София,
Медицински университет – София, България¹
Катедра по Съдебна медицина и деонтология,
Медицински университет – Плевен, България²
Отделение по Гастроентерология,
Пета Многопрофилна Болница за активно лечение, София, България³

Резюме

Идиопатичната белодробна хемосидероза (ИБХ) е рядка причина за дифузни алвеоларни кръвоизливи с внезапна смърт на пациента.

Авторите представят фулминантната форма на заболяването при 44 годишен мъж, починал внезапно без данни за предшествващи страдания. Диагнозата се поставя едва след биопсично изследване на белите дробове и изключване на друга причина за масивни белодробни кръвоизливи.

Ключови думи: биопсично изследване, дифузни алвеоларни кръвоизливи, идиопатична белодробна хемосидероза, фулминантна форма

FULMINANT FORM OF IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS: A RARE CAUSE OF SUDDEN DEATH

D. Metodiev¹, M. Ankova², Tz. Boshnakova¹, Y. Toshev¹, G. Stoyanova³

Department of Clinical Pathology, Fifth City Hospital, Sofia, Bulgaria
Medical University of Sofia, Bulgaria¹

Department of Forensic Medicine and deontology
Medical University – Pleven, Bulgaria²

Department of Gasrtoenterology, Fifth City Hospital, Sofia, Bulgaria³

Abstract

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare cause of diffuse alveolar hemorrhages with sudden death of the patient.

Herein we present a fulminant form of IPH in 44-years-old man, who died suddenly without any history of previous diseases. The diagnosis was made after pathologic examination of the lungs and exclusion of massive pulmonary hemorrhages.

Keywords: diffuse alveolar hemorrhages, idiopathic pulmonary hemosiderosis, fulminant form, pathologic examination

Въведение

През 1850 г. Вирхов за първи път описва кафява индурация на белите дробове като аутопсионна находка. През 1931 г. Цеелен публикува два случая, с акцент върху клиничното им протичане. Грил и сътр. през 1962 г. описват фулминантна форма на идиопатичната белодробна хемосидероза (ИБХ). Заболяването е рядко, със засягане на деца и индивиди в млада възраст. Характеризира се с повтарящи се белодробни кръвоизливи, неясна етиология, дифузни радиографски изменения, кашлица, хемоптиза и умерено до тежко изразена хипохромна анемия.

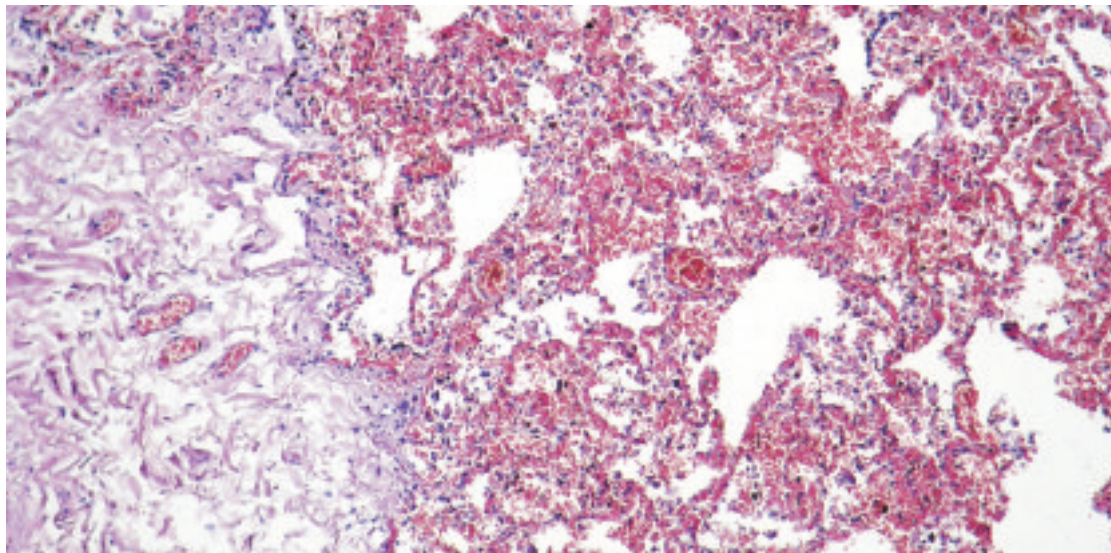
При пациентите до 30 годишна възраст, мъжкият пол е засегнат два пъти по-често. При една голяма серия от 112 пациента със заболяването, само 19% са на възраст над 16 години. Генерализирана лимфаденопатия е описана при 25%, а хепатоспленомегалия – в 20% от болните.

Рентгенологичните изследвания по време на епизодите на белодробни кръвоизливи обикновено показват базални (двустранно) и перихилусни инфилтративни изменения, персистиращи за няколко седмици. Белодробните функционални тестове варират от нормални до такива, показващи изразен рестриктивен дефект. В тези случаи се наблюдават намалени белодробни обеми, както и снижен дифузионен капацитет за CO.

Диагнозата се потвърждава след изследване за желязо на цитологичен материал от храчка, бронхиолоалвеоларен лаваж или хистологично изследване на биопсичен материал.

Заболяването обикновено прогресира с развитие на жълтеница и хепатомегалия. Повторните хеморагични „атаки“ водят до летален изход за около 3 години. Дългосрочната прогноза е лоша, с развитие на микроцитна анемия и хронична дихателна недостатъчност (4). През 1962 Grill и сътр. описват фулминантни форми на заболяването с фатален изход за 10 дни.

Фиг. 1. Дифузни алвеоларни кръвоизливи и огнищна фиброза.
Fig. 1. Diffuse alveolar hemorrhages and focal interstitial fibrosis.



Introduction

In 1850 Virchow first described a brown induration of the lungs in autopsy specimen. Ceelen in 1931 published the clinical course of two cases. Grill et al. in 1962 demonstrated fulminant form of idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH). It is a rare disease of children and young people, characterized with recurrent pulmonary hemorrhages of unknown cause, diffuse lung radiologic abnormalities, cough, haemoptysis and moderate to severe hypochromic anaemia.

Men are affected twice as often as women in patients less than 30 years of age. In one large series of 112 patients with disease, only 19% were 16 years of age and older at its onset. Generalized lymphadenopathy has been described in 25% of the patients and hepatosplenomegaly in 20%.

Chest radiographs usually show bibasilar or perihilar infiltrates during episodes of hemorrhage. These resolve after several weeks. The pulmonary function tests vary from normal to showing a marked restrictive defect. In such cases there are diminished lung volumes, as well as a decreased diffusing capacity for carbon monoxide.

Diagnosis can be confirmed by iron status of the sputum, bronchioloalveolar lavage or by biopsy.

The disease usually progress with development of jaundice and hepatomegaly. The repeated attacks of hemorrhages lead to death in 3 years. The long term prognosis is poor with development of microcytic anaemia and chronic pulmonary failure (4). In 1962 Grill et al. described fulminant forms of the disease with fatal outcome for 10 days.

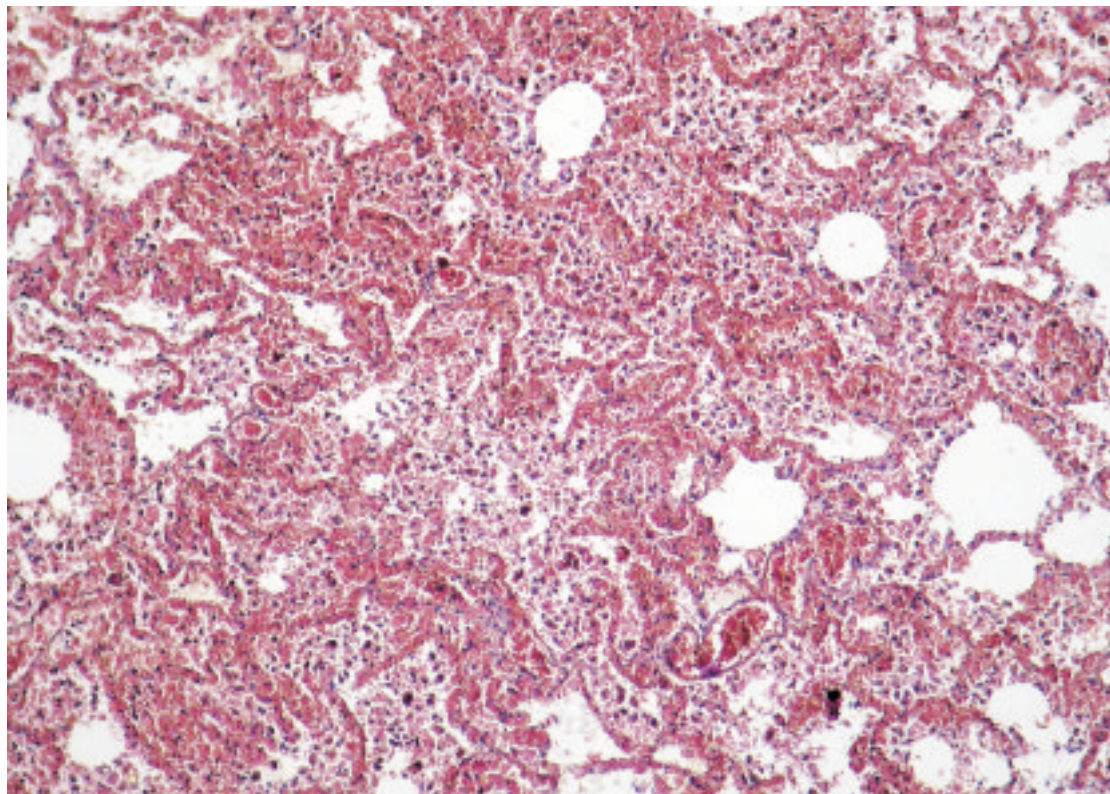
Описание на случая

Ние имахме възможността да наблюдаваме случай на ИБХ, с фулминантно протичане, при 44 годишен. Приет по спешност с прояви на тежка дихателна и сърдечна недостатъчност. Той екзитира в рамките на няколко минути след кардиопулмонална реанимация, без никаква история на предишни заболявания. По време на аутопсията се видяха дифузни кръвоизливи в паренхима на белите дробове, мастна дегенерация на черния дроб, дребноогнищна миокардиосклероза, оток на главния мозък и белите дробове.

Хистологичното изследване на белите дробове показва масивни дисеминирани интерстициални и интраалвеоларни кръвоизливи, интерстициална фиброза, интестичиален и интраалвеоларен оток. Бронхиалното дърво и алвеоларните пространства бяха изпълнени с кръв и изобилие от натоварени с хемосидерин макрофаги. Установиха се данни за нарушаване целостта на еластичната мембрана на артериоли, докато белодробните вени са с нормална структура (фиг. 1, 2, 3, 4). Дегенеративни изменения бяха открити при морфологичното изследване на миокарда, черния дроб и бъбреците.

Фиг. 2. Дифузни интерстициални и интералвеоларни кръвоизливи.

Fig. 2. Diffuse interstitial and intraalveolar hemorrhages.



Случаят има неспецифичен ход – кратко клинично протичане, без предшествващи заболявания, и скоропостижна смърт вследствие масивни белодробни кръвоизливи.

Диагнозата беше поставена след изключване на: токсико-инфекциозна генеза, белодробна тромбемболия, митрална стеноза, алергичен васкулит, тромбоцитопения, системен лупус еритематодес и синдром на Goodpasture.

Case report

We had the chance to observe a case of IPH with fulminant clinical course: a 44-years-old man admitted urgently with severe respiratory and heart failure. He died in a few minutes after cardiopulmonary resuscitation, without any history of previous diseases. Grossly at autopsy were seen diffuse hemorrhages of the lungs, liver steatosis, focal myocardial fibrosis and lung and brain oedema.

Histologically in the lung there are massive interstitial and intra-alveolar hemorrhages, interstitial fibrosis, interstitial and intra-alveolar oedema. The bronchial tree and alveolar spaces were full of blood, contained abundant haemosiderinladen macrophages. Fractured elastic laminae in arterioles were common. Pulmonary veins were normal (fig. 1, 2, 3, 4). Degenerative changes were found in the myocardium, liver and kidneys.

The case has nonspecific history of the disease – short clinical course with death due to acute massive lung hemorrhages.

The diagnosis was made only after exclusion of toxic infection injuries, thromboembolism, mitral stenosis, allergic vasculitis, thrombocytopenia, lupus erythematosus and Goodpasture syndrome.

case presentations

FULMINANT FORM OF IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS: A RARE CAUSE OF SUDDEN DEATH

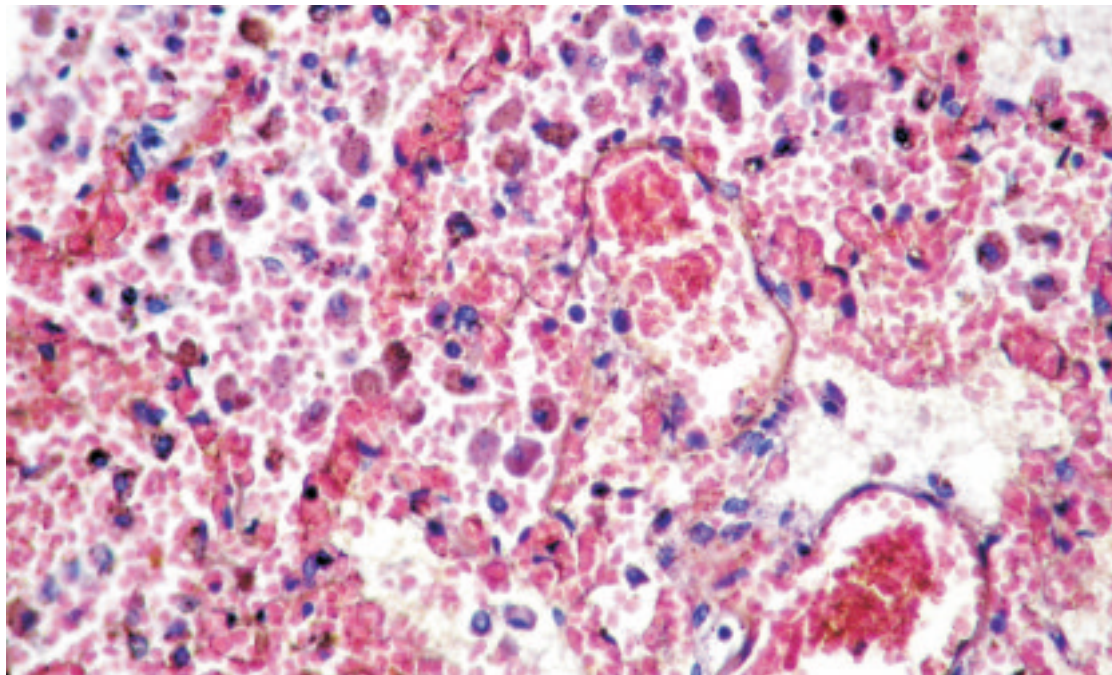
Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

Обсъждане

ИБХ е рядка причина за внезапна смърт в резултат на дифузно алвеоларни кръвоизливи, като засяга от 0.24 до 1.23 случая на един милион изследвани индивиди (10). Повечето случаи на ИБХ са диагностицирани и преди десет годишна възраст (5, 6). Появата на заболяването при възрастни е рядко – около 20% от описаните случаи, като болшинството от пациентите са диагностицирани преди 30 години, с превалиране на мъжкия пол (съотношение мъже:жени – 2:1) (7).

Фиг. 3. Дифузни алвеоларни кръвоизливи с наличие на многобройни сидерофаги.

Fig. 3. Diffuse alveolar hemorrhages with numerous hemosiderin – laden macrophages.



Диагнозата на ИБХ може да бъде поставена само след изключване на други причини за дифузни алвеоларни кръвоизливи: интоксикация с наркотични вещества, коагулопатии, състояния свързани с остър респираторен дистрес синдром, синдром на Goodpasture, заболявания на съединителната тъкан (системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит, полиомиозит) и заболявания на митралната клапа.

Патогенезата на ИБХ остава неясна. Подобни изменения в белите дробове се срещат и при свръхчувствителност към кравето мляко (11), глутеновата ентеропатия (8) и хемолитична анемия (9). Съществуват различни хипотези за патогенезата на ИБХ. Според Wilie това е вроден дефект на еластичната тъкан в белите дробове, водещ до нарушаване целостта на артериалните съдове с развитие на масивни кръвоизливи и по-късно фиброза.

Втората хипотеза е на Brewer, Kenne и Edwards (1956 г.), които предполагат наличието на некротизиращ възпалителен процес на белодробните артерии на фона на системен артериит.

Според третата хипотеза има периодично повишение на пулмоналното микроциркулаторно налягане. Това обуславя промени в

Discussion

IPH is a rare cause of a sudden death due to diffuse alveolar hemorrhages, with an estimated reported incidence of 0.24 to 1.23 cases per million in selected population (10). The most cases of IPH are diagnosed before the age of 10 years (5, 6). Adult-onset IPH accounts for only 20% of the cases, mostly diagnosed before the age of 30 years, with a male to female ratio of 2:1 (7).

The diagnosis of IPH could only be made after exclusion of other causes of diffuse alveolar hemorrhages, including possible offending drugs, coagulopathies, conditions associated with acute respiratory distress syndrome, Goodpasture's syndrome, connective tissues diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, antiphospholipid antibody syndrome, polymyositis) and mitral valve disease.

The exact pathogenesis of IPH remains unclear. There is some resemblance to cow's milk hypersensitivity (11), gluten enteropathy (8) and hemolytic anaemia (9). There are hypotheses about pathogenesis of IPH. According to Wilie this is a congenital defect of the elastic tissue in the lungs, causing disruption of the fibers in arterial vessels followed by hemorrhages and fibrosis.

The second hypothesis is of Brewer, Kenne and Edwards (1956) who explained the disease as necrotizing pulmonary arteritis in systemic arteritis.

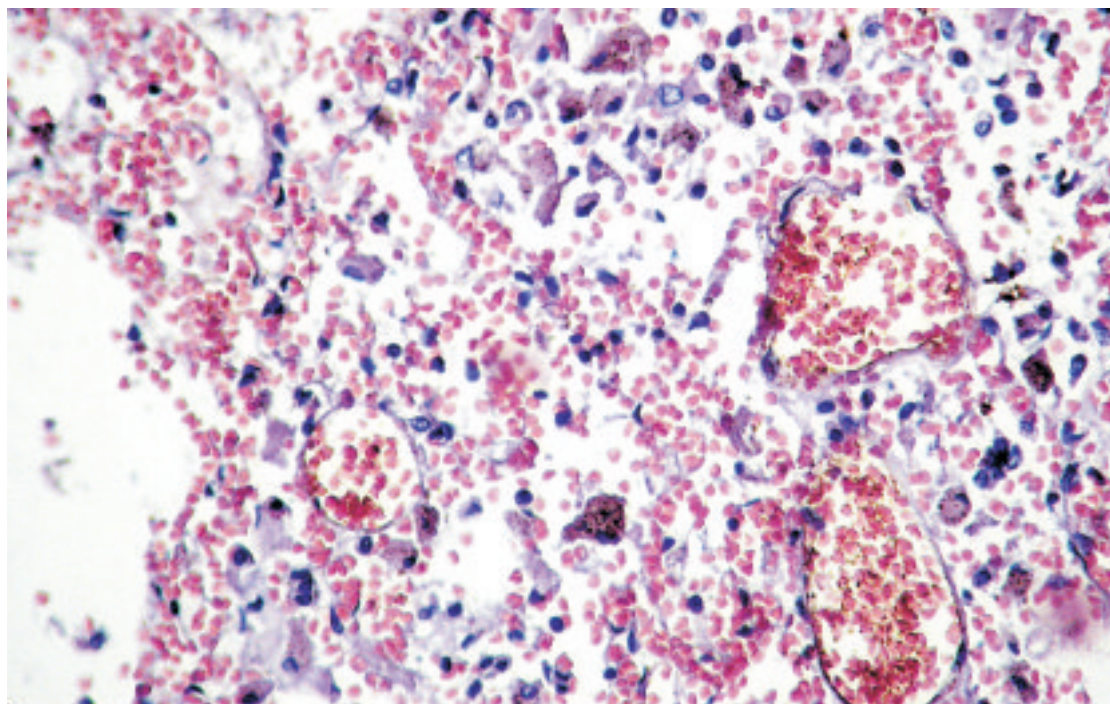
The third hypothesis is periodic increase of the pressure in the lesser circulation. Decrease of pressure affects the trans-anastomosing exchan-

налягането между трансанастомозиращите съдове на бронхиалната и пулмонална циркуларни системи, и поява на кръвоизливи на местата на артерио-венозните анастомози. Причината за увеличеното налягане не е ясна.

Popst (1955 г.) обяснява развитието на болестта с увеличеното количество на мукополизахариди в еластичните влакна, нарушена структура на кръвоносни съдове с дилатация на стените им и развитие на кръвоизливи чрез диapedеза. Не се отбелязва конкретна причина за повишената концентрация на мукополизахариди.

Днес е приета хипотезата на Steiner, че ИБХ е автоимунно заболяване, като в 50% от случаите е налице повишено ниво IgA антитела в серума и липса на имунни комплекси. При част от болните са наблюдавани имунологични аномалии, например автоимунна хемолитична анемия с увеличен неконюгиран билирубин.

Фиг. 4. Нарушаване на целостта на алвеоларните пространства с наличие на сидерофаги.
Fig. 4. Disruption of alveolar spaces with a presence of hemosiderin – laden macrophages.



Повтарящите се огнищни и понякога дисеминирани интрапулмонални хеморагии водят до интерстициална фиброза с облитерация на голям брой от алвеоларните капилляри. Тези хеморагии са причина и за разрушаване на еластичните влакна на алвеолите, и инкрустация на железни и калциеви соли, а в някои случаи с формиране на гигантски клетки тип „чуждо тяло“. В стените на алвеоларните ходове и терминалните респираторни бронхиоли се установяват хемосидерофаги и фибробласти. Подобни промени засягат еластичната пластинка на по-малките разклонения на белодробните артерии и вени. В допълнение, много от малокалибрните артерии от мускулен тип претърпяват хиалинизация и прогресивни фибропластични изменения в

ge vessels between bronchial and pulmonary circulatory system and hemorrhages occur on the place of arteriovenous anastomoses. The cause of the increased pressure is unknown.

Popst in 1955 explained the development of the disease with increase of mucopolysaccharides in the elastic fibers – the weakened blood vessels dilate and bleeding by diapedesis occurrences. The actual cause of increase of mucopolysaccharides is unknown.

Today is accepted the hypothesis of Steiner, that IPH is autoimmune disease as in 50% of cases there is elevation of IgA antibodies and immune complexes are not identified. Some immunologic abnormalities have been demonstrated – autoimmune hemolytic anaemia with elevated unconjugated bilirubin.

case presentations

FULMINANT FORM OF IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS: A RARE CAUSE OF SUDDEN DEATH

Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

The repeated focal and sometimes extensive intrapulmonary hemorrhages lead to interstitial alveolar fibrosis with obliteration of many of the alveolar capillaries. The repeated pulmonary hemorrhages also cause disruption of alveolar elastic fibers and encrustation of the fragments with a mixture of iron and calcium. Siderotic nodules, consisting of foreign body giant cells, fibroblasts and hemosiderin-laden phagocytes in the walls of the alveolar ducts and the terminal respiratory bronchioles are present. Similar changes affect the elastic laminae of the smaller branches of the pulmonary arteries and veins. In addition, many of the small muscular pulmonary arteries undergo progressive intimal fibrosis and hyalinisation which may lead to pulmonary hypertension. There are perivascular collection

интимата, което може да обуслови развитието на белодробна хипертония. В някои участъци се откриват перивазални инфилтрати от лимфоцити и групи от макрофаги, натоварени с хемосидерин.

Описвани са различни ултраструктурни промени. Болшинството от алвеоларните пространства не показват изменения при електронномикроскопско изследване, като само в отделни участъци се наблюдават дегенеративни промени на базалната мембрана и пневмоцити тип I. Освен това се намира увеличен брой пневмоцити тип II в отделни зони с формиране на струпвания от този клетъчен тип (2).

Много различни терапевтични подходи са били използвани за лечението на ИБХ. Изключително ниската честота на заболяването, не е позволила извършването на рандомизирани проучвания за контрол и оценка на ефикасността на лечението с различни лекарствени средства. Терапевтичните препоръки се основават единствено на данните от няколко публикувани серии на пациенти с ИБХ и на описанието на отделни случаи. Прилагането на кортикостероиди показва намаляване смъртността при острите епизоди на алвеоларни кръвоизливи и забавя развитието на фиброза (3). При случаи рефрактерни на кортикостероидна терапия, задоволителни резултати са постигнати при включването на хидроксихлороквин и азатиоприн (1). Въпреки лечението, приблизително 14-29% от пациентите с ИБХ завършват летално с картина на остра или хронична дихателна недостатъчност. При пациентите с по-дълга преживяемост се наблюдават повтарящи се епизоди на масивни алвеоларни кръвоизливи, хронично анемично състояние и последваща пулмофиброза. Като цяло възрастните имат по-добра прогноза в сравнение със заболялите в детска възраст (5).

Заклучение

В заключение, фулминантната форма на ИБХ при възрастни е изключително рядко състояние, характеризиращо се с дифузни белодробни кръвоизливи и скоропостижна смърт на пациента. ИБХ е диагноза на изключването, като за поставянето ѝ основно значение има биопсичното изследване на белодробен паринхим. В нашия случай ИБХ е неочаквана аутопсионна находка.

Патогенезата на фулминантната форма на заболяването остава неясна. Необходими са допълнителни бъдещи изследвания за цялостното изясняване на същността ѝ (5).

of lymphocytes and foci of hemosiderin-laden phagocytes.

Electron microscopic changes have been described. These changes have been in elastic fibers, endothelial cells, capillary basement membranes and loss of types I and II pneumocytes. Alveolar spaces appeared normal in most regions, small portions of exposed basement membrane from degeneration of type I pneumocytes were consistently found. Also, type II pneumocytes were increased in number and at times found side by side (2).

Many different therapeutic approaches have been tried for the treatment of IPH. Due to an extremely low incidence rate, there have been no randomized control trials to estimate the efficiency of therapy with immunomodulatory and/or anti-inflammatory agents. Thereby, the treatment recommendations are based solely on the data from few case series and case reports. Corticosteroids have been shown to reduce the morbidity and mortality during acute episodes of alveolar hemorrhages and slow the progression to fibrosis (3). In a disease that is refractory to corticosteroids, Hydroxychloroquine and Azathioprine have been used with favorable results in some patients (1). Approximately 14-29% of the patients with IPH die from acute or chronic respiratory failure. Those that do survive, generally have chronic anemia and eventual pulmonary fibrosis secondary to recurrent intrapulmonary bleeding. Overall, adults seem to have more prolonged survival, as compared to children (5).

Conclusion

In conclusion, the fulminant form of adult-onset IPH is an extremely rare condition, causing diffuse pulmonary hemorrhages and sudden death of the patient. IPH is a diagnosis of exclusion with lung biopsy being the gold standard for establishing the diagnosis. In our case, it was an unexpected autopsy finding.

The pathogenesis of the fulminant form of IPH is not quite clear. Further investigations are necessary to find out the nature of the disease (5).

Книгопис:

References:

1. Airaghi L, Ciceri L, Giannini S, Ferrero S, Meroni PL, Tedeshi A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in an adult. Favourable response to azathioprine. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001; 56:211-3.
2. Donald KJ, Edwards RL, MC Evoy JDS, *Amer. J. Med* 59:642-649, 1975.
3. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest.* 1996; 110:1305-16.
4. Hasleton PS, *Spencer's Pathology of the Lung*, Mc Graw Hill, Vth edition 1985.
5. Khalid M, Sherani, Hinesh N, Upadhy. *Lung India.* 2015 Jul-Aug; 32(4): 395–397.
6. Kjellman B, Elinder G, Garwcz S, Svan H. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in Swedish children. *Acta Paediatr Scand.* 1984; 73:584-8.
7. Morgan PG, Turner-Warwick M. Pulmonary haemosiderosis and pulmonary hemorrhage. *Br J Dis Chest.* 1981; 75:225-42.
8. Pachera A, Cassanowa C, Fogne L, *Chest*, 99:1525-1526, 1991.
9. Ratterly JR, Crok MK, *Brit J, Dis Chest*, 78, 282-285, 1984.
10. Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG. Prognosis in pediatric pulmonary hemosiderosis *Chest.* 1999; 116:721-5.
11. Valassi-Adams, Rouska A, Kaponyas J, *And Dis Child* 50: 320-322, 1975.

case presentations

FULMINANT FORM OF IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS: A RARE CAUSE OF SUDDEN DEATH

Thoracic Medicine
Volume VII, Issue 3
September 2015

Кореспонденция

Д-р Димитър Методиев
5-та МБАЛ, София
Бул. „Ген. Столетов“ 67А

Correspondence

Dimitar Metodiev, MD
Fifth City Hospital
Department of Clinical Pathology
Sofia, Bulgaria
67A "Gen. Stoletov" Blvd.

e-mail:

dr.dmetodiev@yahoo.com