

Hemossiderose Pulmonar: Revisão Casuística da Consulta de Hematologia Pediátrica do Hospital de Dona Estefânia Durante o Período 1976-1994

SÉRGIO LAMY ⁽¹⁾, LÍGIA BRAGA ⁽¹⁾, JOSÉ OLIVEIRA SANTOS ⁽²⁾, M.^a GERTRUDES GOMES DA COSTA ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Serviço 1 e ⁽²⁾ Serviço 2 — Hospital de Dona Estefânia

Resumo

Os autores fazem uma análise retrospectiva dos processos de crianças com hemossiderose pulmonar (HP) inscritas na Consulta de Hematologia Pediátrica do Hospital de Dona Estefânia no período de 1976 a 1994. Foram caracterizados o sexo e a raça dos doentes, a idade de aparecimento da sintomatologia inicial, o período que decorreu entre esta e a confirmação do diagnóstico e os aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos respeitantes ao diagnóstico, terapêutica e evolução clínica.

A propósito desta entidade nosológica, é feita uma revisão bibliográfica. Confirma-se que a HP é uma doença rara, que inicialmente se apresenta com um quadro de anemia ferropénica arrastada com ou sem sintomatologia respiratória. O diagnóstico faz-se pelo achado de hemossideróforos no lavado gástrico ou bronco-alveolar. A etiopatogenia mantém-se desconhecida e a corticoterapia continua a ser a terapêutica mais eficaz no controlo da hemorragia pulmonar. A doença tem uma evolução inconstante, persistente ou intermitente, com um prognóstico variável, geralmente grave.

Palavras-chave: Hemossiderose pulmonar, corticoterapia, azatioprina, criança.

Summary

The authors make a retrospective analysis of the clinical files of children with pulmonary hemosiderosis (PH) who frequents the Paediatric Haematology Unit of Dona Estefânia Hospital, since 1976 until 1994. They studied the sex and race of patients, the age of initial symptomatology, the period between the beginning till the date of diagnosis, and the clinical, laboratorial and radiological aspects referring to diagnosis, therapeutics and clinical evolution.

A bibliographic revision was made about this nosologic entity. The PH is a rare disease that appears as a iron deficiency anaemia with or without respiratory symptoms. Diagnosis is based on the finding of siderophages in the gastric or bronchoalveolar lavage. The etiopathogenesis is yet unknown and the corticosteroides appears to be the best treatment. The evolution of PH is inconstant, persistent or intermittent, and the prognosis is variable, but in general severe.

Key-words: Pulmonary hemosiderosis, corticotherapy, azathioprine, child.

Introdução

A hemossiderose pulmonar (HP) é uma afecção caracterizada por hemorragia alveolar e acumulação de ferro, sob a forma de hemossiderina, no interior dos macrófagos alveolares. Pode ocorrer numa situação de doença pulmonar primária ou secundária, quer como complicação de uma doença cardíaca ou vasculite sistémica ⁽¹⁾, quer ainda associada à ingestão ou inalação de substâncias químicas (D-penicilamina ⁽²⁾, hidrocarbonetos ⁽³⁾, derivados do imidazol ⁽⁴⁾) ou a outras doenças sistémicas (diabete mellitus, doença celíaca) ^(5, 6, 7, 8).

Há quatro formas variantes de hemossiderose pulmonar primária (HPP): isolada (idiopática) ou associada a alergia às proteínas do leite de vaca (síndrome de Heiner), a miocardite ⁽⁹⁾ ou pancreatite ^(1, 6) e a glomerulonefrite proliferativa e anticorpos anti-membrana basal capilar glomerular e alveolar (síndrome de GoodPasture) ⁽¹⁾.

A hemossiderose pulmonar idiopática (HPI) é a forma mais prevalente em pediatria, embora rara ^(10, 11, 12). Em Portugal estão descritos 5 casos numa revisão casuística de 11 anos ⁽¹³⁾. Tem uma maior incidência em crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e 9 anos, sem haver predomínio entre os sexos ou entre as raças ^(14, 5).

O achado anátomo-patológico típico consiste em macrófagos com conteúdo rico em hemossiderina (hemossideróforos), localizados tanto no interstício como no espaço alveolar do pulmão, resultante da hemorragia intra-alveolar. A nível microscópico constata-se a existência de hiperplasia das células epiteliais alveolares e degeneração com separação da camada epitelial, hemossideróforos, diversos graus de fibrose intersticial e esclerose vascular, degeneração das fibras de elastina, perilinfangite, espessamento e ruptura focais na membrana basal dos capilares pulmonares (predispondo à hemorragia para o espaço alveolar) com depósitos de fibrinogénio e fibrina mas sem evidência de imunoglobulinas ou complemento, assim como destruição do endotélio capilar ^(8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21). Especula-se que o ferro depositado no macrófago ao nível do pulmão funcione como um

estímulo inflamatório crônico, condicionando lesão persistente da membrana basal e consequente hemorragia intra-alveolar, num ciclo que termina na fibrose pulmonar que se verifica durante a evolução da HP (22, 23).

Desconhece-se a sua etiologia não havendo evidência de tratar-se de um fenómeno imune apesar de, empiricamente, usar-se terapêutica imunossupressora/anti-inflamatória (24).

O diagnóstico é feito pela demonstração da existência de hemossideróforos no aspirado gástrico ou, como alternativa, no lavado bronco-alveolar obtido através da broncoscopia, considerando-se como significativo, neste último exame, quando mais de 95% dos macróforos contenham hemossiderina (25, 26), para o que é necessário um período de 48 horas após o início da hemorragia pulmonar (27, 28). A cintigrafia pulmonar com CO marcado radioactivamente (29) ou com eritrócitos marcados com Tc99m ou Cr51, é outro método diagnóstico (30, 31).

O diagnóstico diferencial da HPI consiste na exclusão de outras entidades patológicas com HP, nomeadamente doenças do foro cardíaco, do glomérulo renal ou conectivites, nomeadamente síndrome de GoodPasture (20, 24, 32, 33, 34, 35, 36), lúpus eritematoso sistémico (37, 38, 39), artrite crónica juvenil (1, 40, 41), granulomatose de Wegener (42) e poliarterite nodosa (1) associados a HP, com existência de depósitos de imunocomplexos na membrana basal capilar alveolar. Também estão descritas associações de HP com a púrpura de Schoenlein-Henoch (1), púrpura trombocitopénica imune (39), anemia hemolítica micro-angiopática (5), linfangioleiomioma pulmonar (43), doença celíaca (7, 44, 45), deficiência de IgA (1), gamapatia monoclonal de IgA (46), alergia às proteínas do leite de vaca (IgG, IgE, IgD) (47, 48, 49), cor pulmonale secundário à hipertrofia do tecido linfóide nasofaríngeo, por vezes associado à alergia às proteínas do leite de vaca (PLV) (48). Todas estas situações foram reversíveis com o tratamento da doença de base.

O tratamento destes doentes baseia-se essencialmente em 3 vertentes: tratamento de suporte, tratamento das condições associadas e tratamento com imunossuppressores, consistindo, este último, no uso de metilprednisolona ou prednisolona na dose de 1-4 mg/kg/d durante 1-2 semanas (1, 24) com redução progressiva até 1 mg/kg em dias alternados, mantendo-se esta dose por vários meses, esquema que deve ser individualizado para cada doente em função da sintomatologia, dos valores da hemoglobina e das teleradiografias torácicas. Em alternativa à via oral ou endovenosa, pode-se utilizar o budesonide por inalação em tratamento prolongado (50). Se houver ineficácia recorrer-se-á ao uso da associação dos corticosteróides com azatioprina (2-5 mg/kg/dia, oral) ou ainda à ciclofosfamida ou cloram-bucil (24).

O prognóstico dos doentes com HPI é difícil de ser avaliado, quer pela raridade como pela variabilidade desta doença. Em 1962 calculou-se um período médio de 2,5 anos entre a data do diagnóstico ao óbito. Alguns casos têm uma remissão espontânea (14). Numa revisão casuística de 5 crianças com HPI (13), 3 faleceram no período de 2 meses após o diagnóstico e 2 tiveram remissão após tratamento, com um «follow-up» de 13 meses e de 5 anos, cada uma. Frequentemente há recidivas, quer de uma forma espontânea quer associada a infecção respiratória viral (14, 51).

Material e Métodos

Fez-se a revisão dos processos das crianças com HP seguidas na Consulta de Hematologia Pediátrica do Hospital de Dona Estefânia no período 1976-1994. Encontraram-se nesta condição unicamente 4 casos.

O diagnóstico de HPI foi feito por pesquisa de hemossideróforos no lavado bronco-alveolar, excluindo-se outras causas de hemorragia pulmonar.

Caracterizou-se o grupo destes doentes quanto ao sexo, raça, idade de aparecimento da sintomatologia inicial, o período que decorreu entre esta e a confirmação do diagnóstico, aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos do diagnóstico, terapêutica e evolução clínica.

Resultados

Todas as crianças eram do sexo feminino, sendo 3 de raça branca e a outra de raça indiana.

A média da idade de início dos sintomas foi de 3 anos e 8 meses (mínimo de 2 anos e 7 meses; máximo de 4 anos e 3 meses). Em todos, foi a investigação para a anemia que apresentavam inicialmente que levou ao diagnóstico final de HPI. Só num dos casos havia associação de episódios de tosse e hemoptises com o agravamento dos valores da hemoglobina. O período médio que decorreu entre o início da sintomatologia que motivou a investigação e a confirmação do diagnóstico foi de 3 meses e 24 dias (mínimo de 7 dias; máximo de 7 meses), justificando-se este atraso no diagnóstico por, inicialmente, não ter sido assumida a HPI como hipótese diagnóstica quer pela raridade desta patologia como pela ausência de sintomatologia respiratória, nomeadamente hemoptises, o que já não aconteceu num dos casos.

Todas as crianças apresentavam-se dentro dos percentis adequados para a idade do ponto de vista da evolução estaturponderal. Os antecedentes familiares foram irrelevantes, assim como os antecedentes pessoais. Um dos doentes tinha trissomia 21 com patologia cardíaca sem repercussão funcional importante, e infecções respiratórias de repetição, factores estes que foram considerados como independentes em relação à HP.

O estudo radiológico torácico foi considerado anormal nos 4 casos, com imagens de hipotransparência de tipo intersticial ou interstício-alveolar, bilateral, de distribuição helfuga, com variação na sua gravidade correspondendo a fases diferentes da evolução da doença. Estas imagens foram interpretadas, no início, como sugestivas de infecção respiratória viral.

Todos apresentaram anemia ferropénica, por vezes grave, o que motivou a transfusão de concentrado eritrocitário numa fase da sua evolução, mantendo-se a hemoglobina entre os valores 7 e 11,4 g/dl nos períodos intercríticos.

Como seria de esperar, nenhuma das doentes apresentou eosinofilia ou alterações nos valores das imunoglobulinas e complemento, complexos imunocirculantes, anticorpos antinucleares, anticorpos nucleares extraíveis, células LE, RA test. Os marcadores serológicos para o vírus da hepatite B e C e da imunodeficiência humana foram negativos. O estudo das provas de coagulação, função hepática e renal, urina II e contagem de plaquetas e leucócitos foi normal. Foi excluída, assim, patologia do foro

imunológico (imunodeficiência, conectivites e alergia), infeccioso, hepático, renal ou hematológico (exceptuando a anemia ferropénica). Um dos casos apresentava inicialmente p-ANCA + (22 UA) e c-ANCA + (26 UA) com padrão de fluorescência p-ANCA, embora estivesse com 30 dias de corticoterapia (1 mg/kg/d de metilprednisolona oral) enquanto os outros 3 nunca os apresentaram. Este padrão negatizou durante a evolução da doença até à data (15 meses de seguimento), sob terapêutica imunossupressora (prednisolona e azatioprina). Não havia anticorpos anti-membrana basal nas 2 crianças estudadas.

Em 2 casos foi pesquisado sangue oculto nas fezes, que foi positivo.

Apenas num só caso foi possível realizar o estudo da função respiratória, aos 7 anos de idade, 3 anos depois da data do diagnóstico e sob corticoterapia crónica de baixa dose em dias alternados (0,5 mg/kg). Realizada pletismografia corporal, que evidenciou ausência de obstrução brônquica mas com um padrão de hiperinsuflação pulmonar (VGIT = 148%, VR = 161%). A «compliance» pulmonar era normal, assim como o estudo da difusão do monóxido de carbono. A gasimetria arterial apresentou valores normais.

Embora não houvesse alterações nos valores de IgE sérica específica para as PLV e em 2 doentes os testes em PRICK para as PLV fossem negativas, todos fizeram dieta com exclusão do leite de vaca e derivados, com a sua reintrodução posteriormente, sem ter havido modificação na evolução clínica.

A terapêutica imunossupressora inicial, efectuada em 3 doentes, consistiu em prednisolona ou metilprednisolona, por via oral, nas doses de 1 a 4 mg/kg/dia, durante 1 a 4 semanas e posterior redução das mesmas. Todos os doentes fizeram terapêutica marcial.

O caso mais antigo é o de uma criança observada até aos 16 anos de idade nesta consulta. 14 anos após ter sido feito o diagnóstico, encontrava-se clinicamente bem, com valores de hemoglobina estabilizados entre os 10-13 g/dl, e sem fazer corticoterapia há 9 anos.

O segundo caso fez transfusão de concentrado eritrocitário (CE) por 3 vezes no período ainda antes de ter sido feito o diagnóstico de HPI. Curiosamente, desde então (5 anos de seguimento) tem estado clinicamente bem, sem corticoterapia, mantendo valores de hemoglobina entre os 10,5 e 12,9 g/dl, com uma auscultação pulmonar e teleradiografias torácicas normais.

A terceira criança, num período de 4 anos e 4 meses após o diagnóstico, fez transfusão de CE em 2 ocasiões distintas em que não estava sob corticoterapia, mantendo esta nos períodos intercricícos em baixa dose e por via oral, em dias alternados (0,5 mg/kg), posteriormente substituída por via inalatória (beclometasona) que manteve por 12 meses. Encontra-se desde há 19 meses sem qualquer terapêutica, excepto ferro oral, clinicamente bem, com valores de hemoglobina entre os 10,6 e 11,4 g/dl e uma auscultação pulmonar e teleradiografias torácicas normais.

O último caso é o de maior gravidade, embora tenha tido sempre uma sintomatologia respiratória quase irrelevante. Num período de 1,5 meses foi submetida a transfusão de CE em 2 ocasiões, mantendo metilprednisolona na dose de 1 mg/kg/dia, por via oral. A partir de então iniciou prednisolona na dose de 4 mg/kg/dia, com redução progressiva e suspensão da mesma 7 meses depois, data após a qual houve necessidade de realizar 2 transfusões de CE no período imediato de 60 dias. Estava a

tomar azatioprina (3 mg/kg/dia) por via oral desde o 3.º dia de terapêutica com prednisolona. 45 dias após a última transfusão, manteve a mesma dose de azatioprina mas associada a beclometasona (500 µg/12 horas) por via inalatória através de câmara de expansão. Os valores da hemoglobina baixaram de 10 para 6,4 g/dl, associando-se este último valor a um quadro clínico de tosse seca, febre e menor vitalidade, pelo que, na eminência de um agravamento brusco da hemorragia pulmonar, foi decidido o internamento hospitalar e a prescrição de metilprednisolona (3 mg/kg/dia) por via oral, aumento da dose de azatioprina de 3 para 5 mg/kg/dia, mantendo a beclometasona por via inalatória. Teve alta 5 dias depois, melhorada. Actualmente, com 3 semanas de terapêutica já especificada, está clinicamente bem, com um valor de hemoglobina igual a 8,5 g/dl.

Discussão

A apresentação clínica da PHI é caracterizada ou por uma evolução insidiosa cuja primeira manifestação é a anemia ferropénica, como aconteceu em 3 dos 4 casos documentados, ou por uma evolução fulminante com episódios de hemóptise recorrentes terminando rapidamente na morte por hemorragia pulmonar maciça.

Radiologicamente, todas estas crianças apresentaram padrões variáveis de acordo com a evolução da doença. As imagens de hipotransparência de padrão alveolar ocorrem na fase da hemorragia aguda, alternando 3 dias depois para um padrão intersticial bilateral de gravidade variável^(25, 26). Este último padrão corresponde ao período em que os macrófagos removem o material hemático dos alvéolos. Se não ocorrer hemorragia, estas alterações radiológicas desaparecem ao fim de 2 semanas. Com a recorrência de novos episódios a regeneração dos tecidos ocorre com fibrose intersticial e lesão permanente do parênquima pulmonar, observando-se então um padrão radiológico de tipo misto (intersticial e alveolar)^(25, 26, 52) e insuficiência respiratória crónica, a qual poderá levar à morte por disritmia⁽⁵³⁾ ou insuficiência cardíaca direita⁽⁵⁴⁾, embora a causa mais frequente de óbito, nesta doença, seja por hemorragia pulmonar maciça⁽⁵⁶⁾.

A gravidade da semiologia respiratória e hematológica evidenciada varia na razão directa com a gravidade da HP. No entanto, a sintomatologia respiratória pode ser tão discreta, ou mesmo inexistente, no contexto da anemia a qual, muitas vezes, torna-se no objectivo inicial da investigação, como de facto aconteceu com 3 doentes, em que o diagnóstico foi feito tardiamente. Só ocasionalmente há hemóptise na altura do diagnóstico, o que aconteceu num dos casos, e que motivou a realização da broncoscopia, permitindo o diagnóstico de HP ao fim de 7 dias.

Laboratorialmente existe, unicamente, valores anormais condizentes com uma anemia ferropénica, resultado do sequestro do ferro pelos macrófagos alveolares o qual não poderá ser disponibilizado para a síntese da hemoglobina.

As provas de função respiratória ou são normais ou documentam alterações na difusão alvéolo-capilar, diminuição da «compliance» pulmonar e obstrução grave do fluxo aéreo⁽⁵⁵⁾. A capacidade pulmonar total é normal ou está aumentada. Só um dos doentes realizou estas provas, em que a colaboração da criança é imprescindível, confirmando-se o padrão de hiperinsuflação que inicialmente estes doentes apresentam, e não ainda o

de restrição que surge com a fibrose pulmonar numa fase tardia da HP.

Dos 4 doentes só um apresentou anticorpos anti-citoplasma do neutrófilo (ANCA) séricos, com padrão de fluorescência ANCA-p (perinuclear). A presença destes auto-anticorpos está associada a síndromas de vasculite, como a granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Schoenlein-Henoch, síndrome de glomerulonefrite associada a vasculite^(56, 57) e fibrose pulmonar idiopática⁽⁵⁸⁾. Encontrámos um único caso descrito de HP associada à presença de ANCA-p⁽⁵⁹⁾, o que a situava no contexto de vasculite, mas que também apresentava glomerulonefrite; fez terapêutica com corticosteróides, azatioprina e ciclofosfamida, verificando-se negatização dos ANCA-p, melhoria significativa da função respiratória e recuperação e normalização da função renal. No presente caso, com ANCA+ e que negatizou com corticoterapia e azatioprina, não é possível excluir a hipótese de vasculite, situação em que estaria indicada a terapêutica com corticosteróides e ciclofosfamida⁽⁶⁰⁾.

É difícil avaliar concretamente o valor da terapêutica usada nestas 4 crianças, a curto ou a longo prazo, porque a evolução da doença tem um carácter intermitente ou persistente e inconsistente. O seguimento destes doentes é feito de forma individualizada, de acordo não só com a semiologia do doente como também com os critérios do médico que o segue, uma vez que não existem propostas bem definidas. Da escassa experiência, com unicamente 4 casos, ficamos com a noção que sob corticoterapia em altas doses, e por via oral, a hemorragia pulmonar tende a estabilizar. A terapêutica com azatioprina oral ou beclometasona por via inalatória, efectuada num dos doentes, não parece ter modificado a evolução da sua doença.

Embora não tenha havido qualquer óbito, está referida uma mortalidade de 50% ao fim de 5 anos, sobretudo nos primeiros meses de doença^(13, 61, 62).

A raridade da doença, o diagnóstico tardio, a falta de estratégias terapêuticas consensuais para a HPI reflectem a importância desta revisão casuística.

BIBLIOGRAFIA

- Heiner DC: Pulmonary hemosiderosis. In Chernick V, ed. *Kending's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: WB Saunders Company 1990; 498-509.
- Sternlieb I, Bennett B, Scheinberg IH: D-Penicillamine induced GoodPasture's syndrome in Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1975; 82: 673-6.
- Beirne GJ, Brennan JT: Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents. *Arch Environ Health* 1972; 25: 365-9.
- Ahmad D, Morgan WK, Patterson R: Pulmonary hemorrhage and haemolytic anemia due to trimellitic anhydride. *Lancet* 1979; 2: 328-30.
- Morgan PG, Turner-Warwick M: Pulmonary haemosiderosis and pulmonary hemorrhage. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 225-42.
- Yodaiken RE, Pardo V: Diabetic capillaropathy. *Hum Pathol* 1975; 6: 455-65.
- Reading R, Watson JG, Platt JW, Bird AG: Pulmonary hemosiderosis and gluten. *Arch Dis Child* 1987; 62: 513-5.
- Joshi VV, Costello D, Dadzie CKA, Simpser M: Reader's forum. *Ultrastruct Pathol* 1984; 6: 271-2.
- Murphy KJ: Pulmonary hemosiderosis associated with myocarditis with bilateral penetrating corneal ulceration and with diabetes mellitus. *Thorax* 1965; 20: 341-7.
- Gutteberg TJ, Moe PJ, Noren CE: Diagnosis and therapeutic studies in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 913-4.
- Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, Svan H: Idiopathic pulmonary hemosiderosis in Swedish children. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 584-8.
- Cassimos CD, Chryssanthopoulos C, Panagiotidou C: Epidemiologic observations in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pediatr* 1983; 102: 698-702.
- Batista M, Guimarães J, Barreto C, Amaral I, Lopes R, Marques-Pinto L: Hemossiderose pulmonar primária na criança (revisão de casuística de 11 anos). *Revista Portuguesa de Pediatria* 1991; 22: 111-4.
- Soergel KH, Sommers SC: Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes. *Am J Med* 1962; 32: 499-511.
- Soergel KH, Sommers SC: The alveolar epithelial lesion of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 540-552.
- Dolan J, McGuire S, Sweeney E: Mast cells in pulmonary hemosiderosis. *Arch Dis Child* 1984; 59: 276-8.
- Mohri N, Noda M: Idiopathic pulmonary hemosiderosis: an autopsy case. *Acta Pathol Jpn* 1965; 15: 75.
- Hyatt RW, Adelstein ER, Halazun JF, Lukens JN: Ultrastructure of the lung in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med* 1972; 52: 822-9.
- Corrin B, Jagusch M, Dewar A: Five structural changes in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pathol* 1987; 153: 249-56.
- Gonzalez-Crussi F, Hull MT, Grosfeld JL: Idiopathic pulmonary hemosiderosis: Evidence of capillary basement membrane abnormality. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 689-98.
- Dolan CJ, Srodes CH, Duffy FD: Idiopathic pulmonary hemosiderosis: Electron microscopic, immunofluorescent and iron kinetic studies. *Chest* 1975; 68: 577-80.
- Teplitz C, Farugia R, Irwin RS: Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH): Ultrastructural observations on the role of interstitial ferritin diffusion and hemosiderin localization in the pathogenetic progression of IPH. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119 (Suppl 2): 176.
- Curtis JL, Warnock ML: New concepts in the pathogenesis of immune lung injury. *Semin Resp Med* 1991; 12: 156-74.
- Levy J, Wilmott R: Pulmonary hemosiderosis. In: Hilman N, ed. *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993; 543-9.
- Theros EG, Reeder MM, Eckert JF: An exercise in radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1968; 90: 784-91.
- Albelda SM, Gefter WB, Epstein DM, Miller WT: Diffuse pulmonary hemorrhage: A review and classification. *Radiology* 1985; 154: 289-97.
- Wood RE: Spelunking in the pediatric airways: explorations with the flexible fiberoptic bronchoscope. *Pediatr Clin North Am* 1984; 31: 785-99.
- Sherman JM, Winnie G, Thomassen MJ: Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. *Chest* 1984; 86: 409-11.
- Ewan PW, Jones HA, Rhodes CG, Hughes JMB: Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptake. Application in GoodPasture's syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295: 1391-6.
- Morita R: Long scintigraphy with CR-51 eithrocytes in GoodPasture's syndrome: case report. *J Nucl Med* 1976; 17: 702-3.
- Winzelberg GC, Laman D, Sachs M: Detection of pulmonary hemorrhage with Technetium-labeled red cells. *J Nucl Med* 1981; 22: 884-5.
- Proskay AJ, Wearherbee L, Easterling R: GoodPasture's syndrome: A report of five cases and a review of the literature. *Am J Med* 1970; 48: 162-73.
- Briggs WA, Johnson JP, Teichman S: Antiglomerular basement membrane antibody mediated glomerulonephritis and GoodPasture's syndrome. *Medicine* 1979; 58: 348-61.
- Bacani RA, Velasquez F, Kanter A: Rapidly progressive glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 1968; 69: 463-85.
- Benoit FL, Rulon DB, Theil GB: GoodPasture's syndrome. A clinicopathologic entity. *Am J Med* 1964; 37: 424-44.
- Leonard CD, Nagle RB, Striker GE: Acute glomerulonephritis with prolonged oliguria. An analysis of 29 cases. *Ann Intern Med* 1970; 73: 703-11.
- Nadorra RL, Landing BH: Pulmonary lesions in childhood onset systemic lupus erythematosus: Analysis of 26 cases and summary of the literature. *Pediatr Pathol* 1987; 7: 1-18.
- Ramirez RE, Glasier C, Kirks D: Pulmonary hemorrhage associated with systemic lupus erythematosus in children. *Radiology* 1984; 152: 409-12.
- Buchanan GR, Moore GC: Pulmonary hemosiderosis and immune thrombocytopenia. Initial manifestations of collagen-vascular disease. *JAMA* 1981; 246: 861-4.
- Smith BS: Idiopathic pulmonary haemosiderosis and rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1966; 1: 1403-4.
- Lemley DE, Katz P: Rheumatoid-like arthritis presenting as idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Rheumatol* 1986; 13: 954-7.

42. Kincaid-Smith P, d'Apice AJF: Plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 1978; 65: 564-6.
43. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ: Lymphangiomyomatosis: A review. *Am J Pathol* 1975; 79: 348-382.
44. Wright PH, Menzies IS, Pounder RE, Keeling PW: Adult idiopathic pulmonary haemosiderosis and coeliac disease. *Q J Med* 1981; 20: 95-102.
45. Wright PH, Buxton-Thomas M, Keeling PWN, Kreel L: Adult idiopathic pulmonary haemosiderosis: a comparison of lung function changes and the distribution of pulmonary disease in patients with and without coeliac disease. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 282-92.
46. Nomura S, Kanoh T: Association of idiopathic pulmonary hemosiderosis with IgA monoclonal gammopathy. *Thorax* 1987; 42: 696-7.
47. Heiner DC, Sears JW, Kniker WT: Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. *Am J Dis Child* 1962; 103: 634-54.
48. Boat TF, Polmar SH, Whitman: Hyperreactivity to cow's milk in young children with pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale secondary to nasopharyngeal obstruction. *J Pediatr* 1975; 87: 23-9.
49. Galant S, Nussbaum E, Wittner R: Increased IgD milk antibody responses in a patients with Down's syndrome, pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale. *Ann Allergy* 1983; 51: 446-9.
50. Goran E: Budesonide inhalation to treat idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Lancet* 1985; 1: 981-2.
51. Fuleihan FJD, Abboud RT, Hubaytar R: Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Case report with pulmonary function tests and review of the literature. *Am Rev resp Dis* 1968; 98: 93-7.
52. Buschman DL, Ballard R: Progressive massive fibrosis associated with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1993; 104: 293-5.
53. Gaum WE, Aterman K: Complete left bundle branch block in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pediatr* 1974; 85: 633-8.
54. Frankel LR, Smith DW, Pearl RG, Lewiston NJ: Nitroglycerin-responsive pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am Rev Resp Dis* 1986; 133: 170-2.
55. Turner-Warwick M, Dewar A: Pulmonary hemorrhage and pulmonary hemosiderosis. *Clin Radiol* 1982; 33: 361-70.
56. Tervaert JWC, Goldschmeding R, Elema JD, Limburg PC, Van der Giessen M, Hitema MG: Association of autoantibodies to myeloperoxidases with different forms of vasculitis. *Arth Rheum* 1990; 33: 1264-72.
57. Jenette JC, Falk RJ: antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 517-29.
58. Nada AK, Torres VE: Pulmonary fibrosis as an unusual manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 847-56.
59. Leaker B, Cambridge G, du Bois RM, Neild GH: Idiopathic pulmonary haemossiderosis: a form of microscopic polyarteritis? *Thorax* 1992; 47: 988-90.
60. Fauci AS, Barton F, Haynes MD, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
61. Hernandez-Sierra JF, Benitez-Aranda H, Caltenco-Serrano R, Alfaro-Rosales J, Games-Eternod J, Zuniga-Vásquez G, Rios D: Hemosiderosis pulmonar idiopática. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51: 665-70.
62. Martin ML: Pulmonary Hemosiderosis. In Oski F.A. ed. Principles and Practice of Pediatrics. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1990: 1372-3.

Correspondência: Sérgio Lamy
R. Soares dos Reis, 14, 3.º Dto.
1070 Lisboa