



SINDROME DE HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

¿Muestras citológicas o histopatológicas?

Atilio Navarro
Anatomía Patológica
Hospital General Universitario de Valencia

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?

- **Muestra citológica: BAL (primera línea)**
- El diagnóstico de DAH se confirma citológicamente mediante BAL cuando se demuestra:
- **Retorno hemorrágico progresivo y persistente** en las alícuotas sucesivas del lavado
- **Macrófagos cargados de hemosiderina (siderófagos) $\geq 20\%$** del recuento celular diferencial
 - PERMITE TAMBIÉN EXCLUIR
 - INFECCIÓN

Según las guías ACR/CHEST 2023, la broncoscopia con BAL está específicamente indicada para **evaluar hemorragia alveolar** cuando se sospecha en el contexto de enfermedades autoinmunes

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?

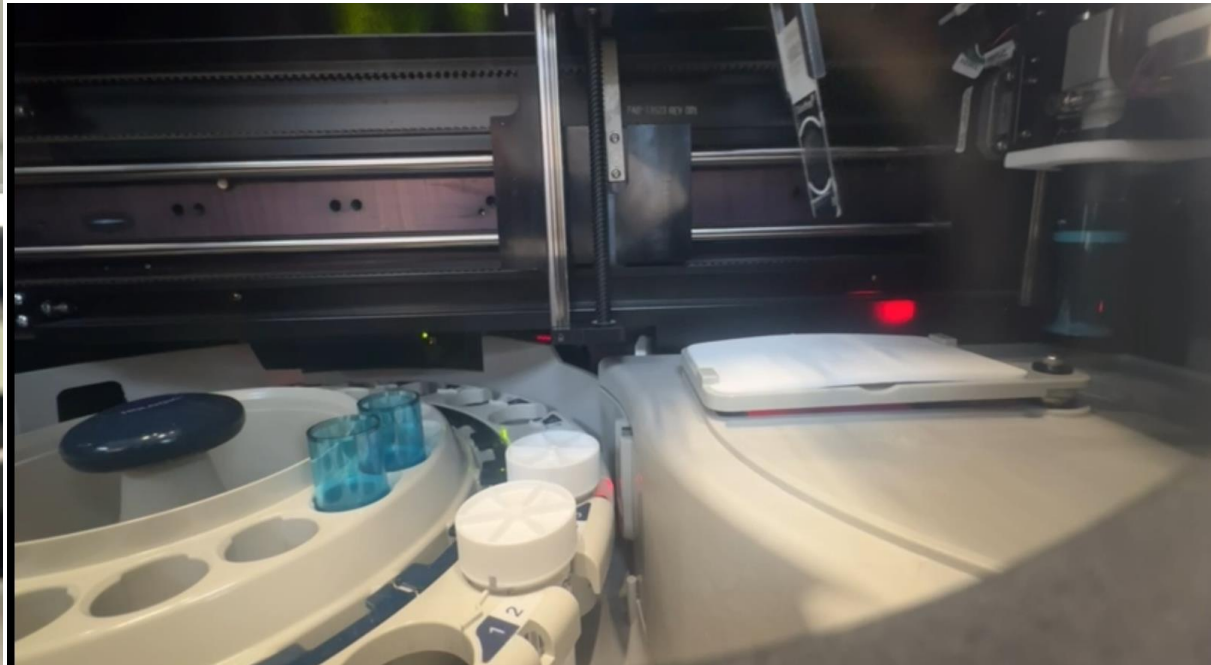
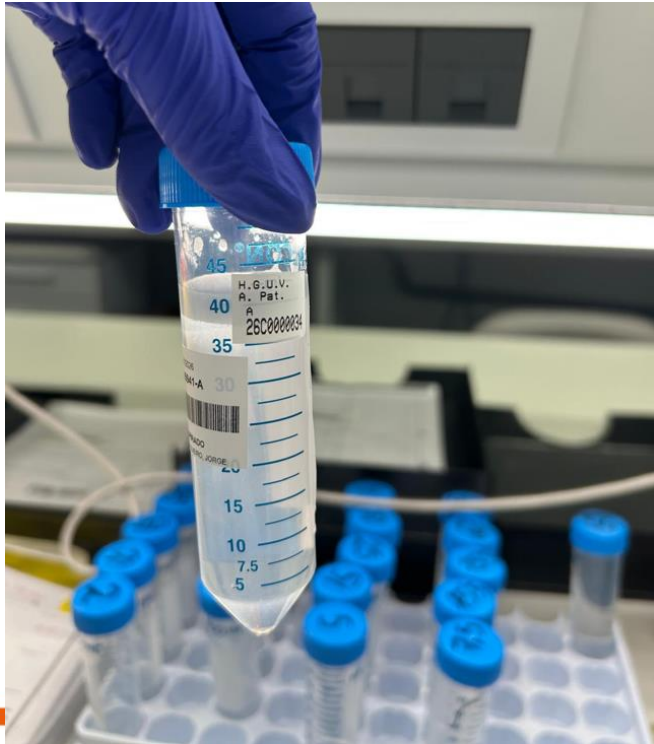
- **Biopsia pulmonar (histopatología): segunda línea.**
- **Casos seleccionados:**
 - **El diagnóstico etiológico permanece incierto** tras BAL, clínica, serología y TACAR
 - Se sospecha **capilaritis pulmonar** (hallazgo histopatológico que no puede confirmarse por citología): presencia de neutrófilos intersticiales, necrosis fibrinoide y destrucción de la pared alveolar
 - Se requiere **diferenciar DAH de microtrombosis** (p. ej., síndrome antifosfolípido), o se busca el patrón subyacente (capilaritis vs. hemorragia "benigna" vs. daño alveolar difuso)

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas? LBA CITOLOGIA LIQUIDA

Método de preparación: Indirecto

CytoLyt es una solución conservante a base de metanol que se utiliza ampliamente en técnicas de citología líquida (como el sistema ThinPrep)

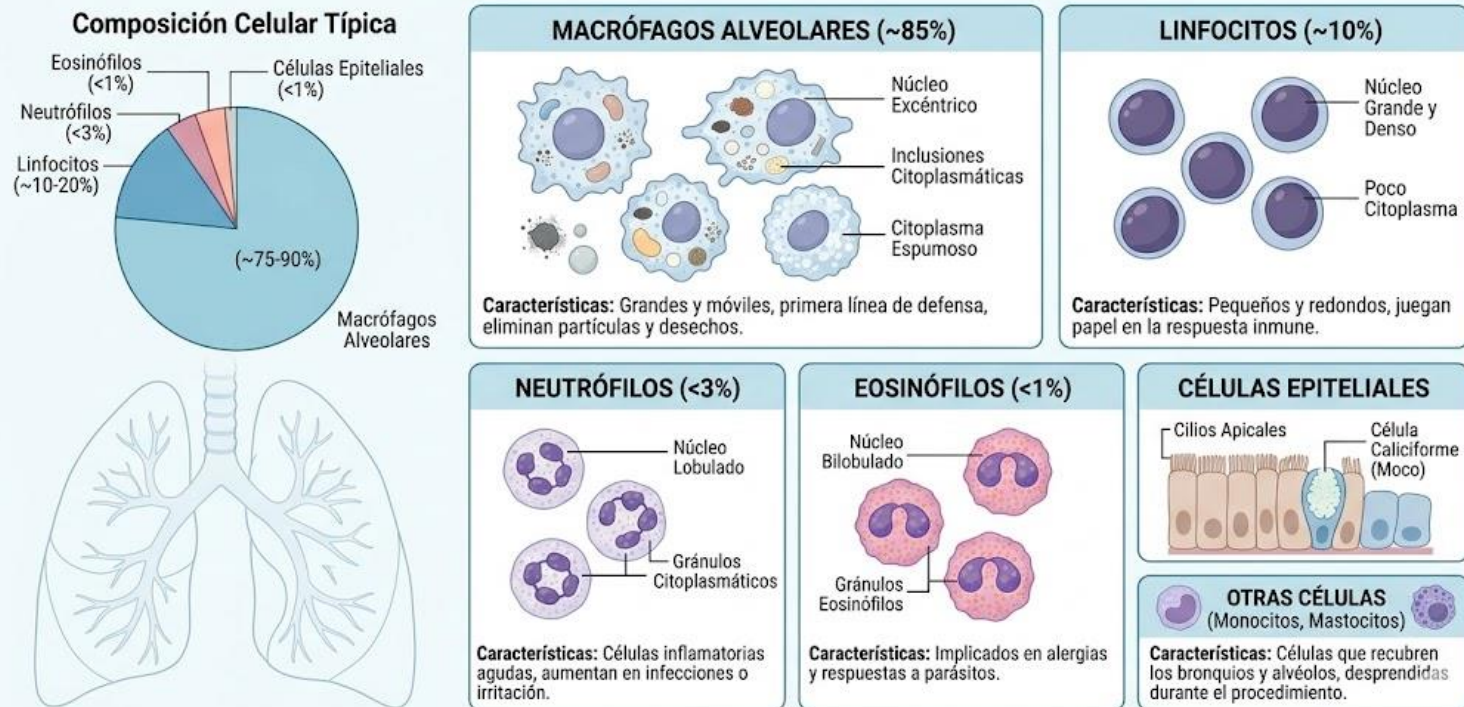
- Principales efectos del CytoLyt en el lavado broncoalveolar
- **Preservación celular:** evita la degradación y conserva la morfología
- **Limpieza de la muestra :** lisis de **glóbulos rojos** , **disolución de moco y proteínas.**



Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?

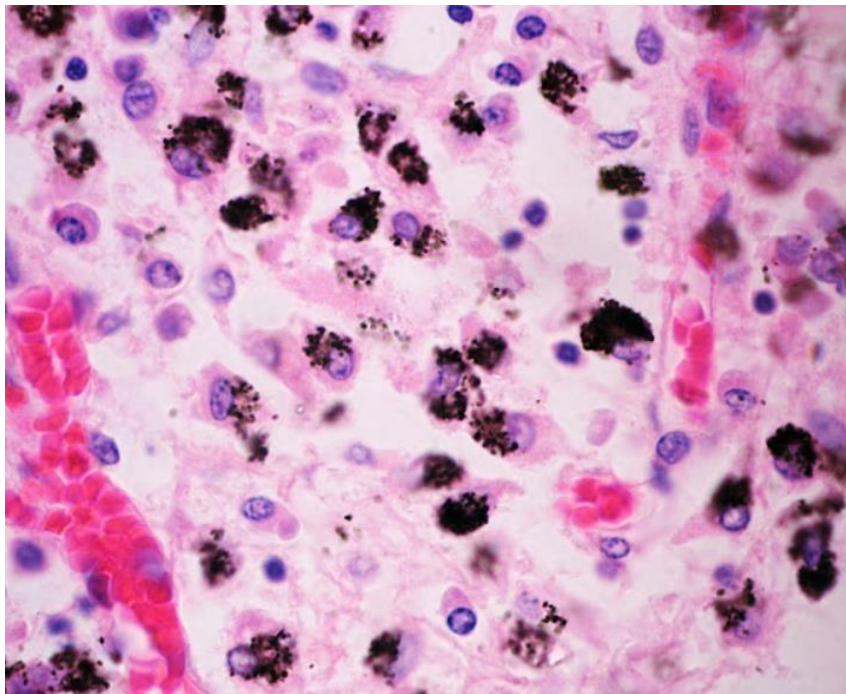
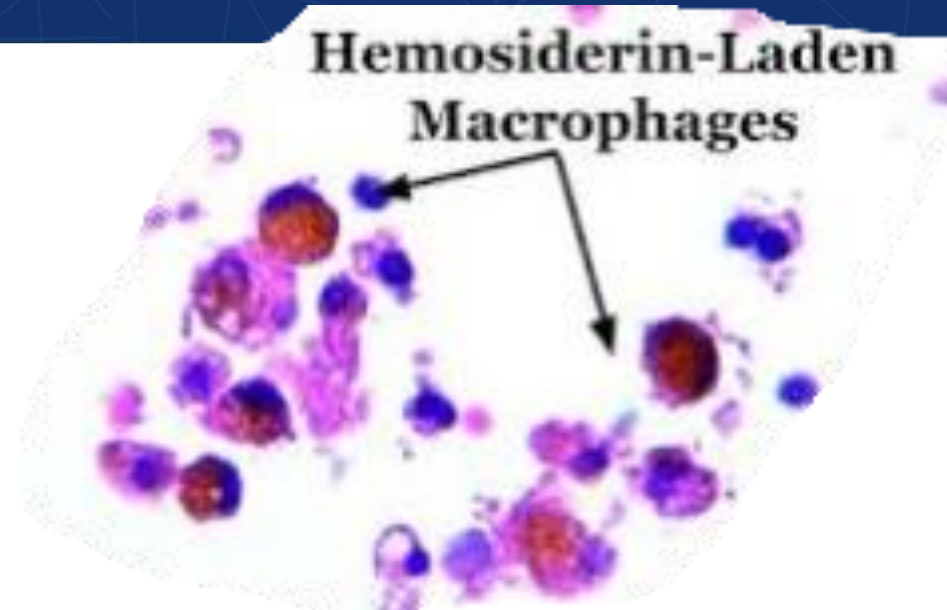
- **BAL con análisis citológico es la muestra de primera línea, y la biopsia pulmonar (histopatología) se reserva para casos seleccionados.**

CÉLULAS PREDOMINANTES EN UN LAVADO BRONCOALVEOLAR (BAL) NORMAL



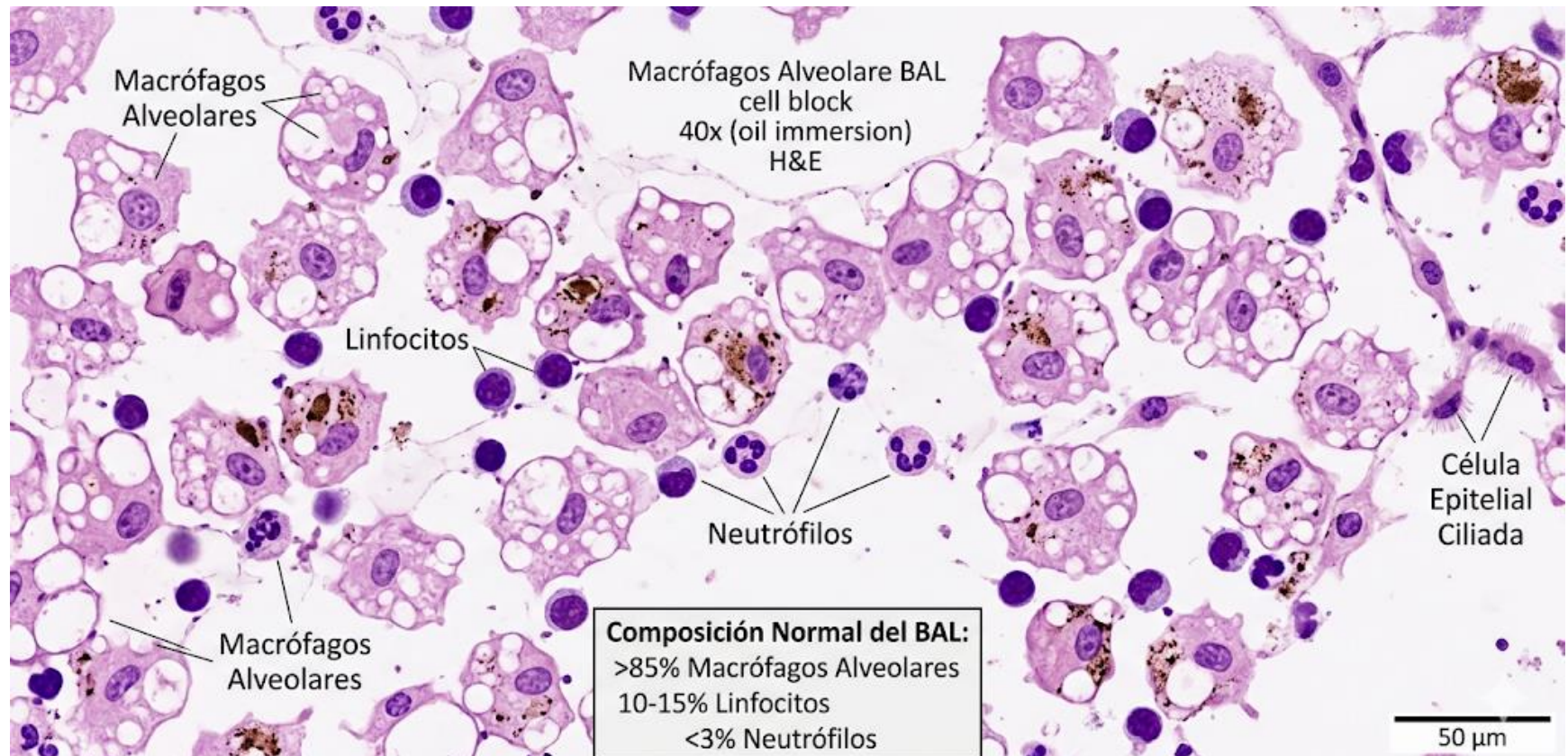
Lavado bronquioalveolar : “normal”

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas? lo que buscamos EN EL LBA



Antracosis

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?



Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?: BAL INSPECCION VISUAL

- **Aspecto Macroscópico (Inspección Visual)**
- **Procedimiento:** Evaluación visual del retorno de alícuotas seriadas (habitualmente 3 o 4 instilaciones de 50 ml).
- **Patrón Diagnóstico de HAD:** El líquido recuperado se vuelve **progresivamente más hemorrágico** (o se mantiene uniformemente sanguinolento) en cada lavado.
- **Diagnóstico Diferencial:** Permite descartar un sangrado traumático causado por el broncoscopio (en el cual el líquido tendería a aclararse con los lavados sucesivos).

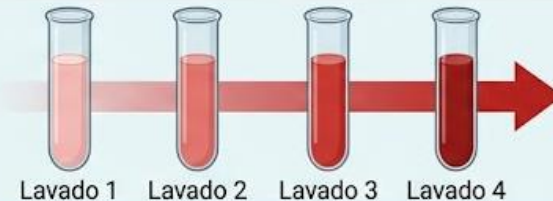
1. Aspecto Macroscópico (Inspección Visual)

****Procedimiento:** Evaluación visual del retorno de alícuotas seriadas (habitualmente 3 o 4 instilaciones de 50 ml).



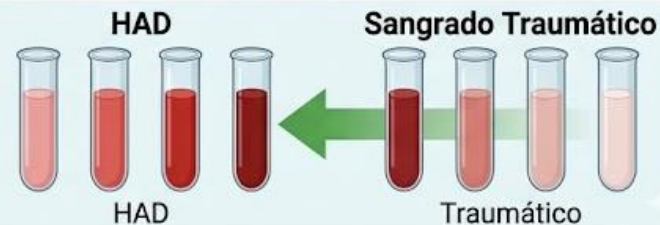
Patrón Diagnóstico de HAD

****El líquido recuperado se vuelve progresivamente más hemorrágico (o se mantiene uniformemente sanguinolento) en cada lavado.**



Diagnóstico Diferencial

***Permite descartar un sangrado traumático causado por el broncoscopio (en el cual el líquido tendería a aclararse con los lavados sucesivos).**

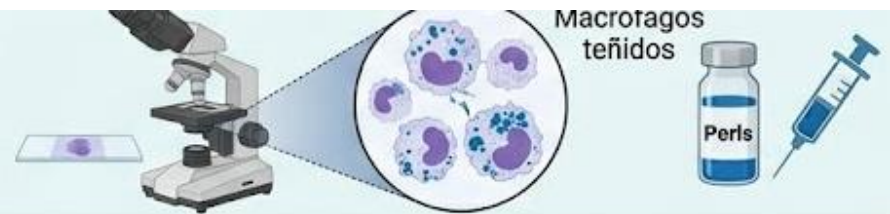


Diapositiva 1

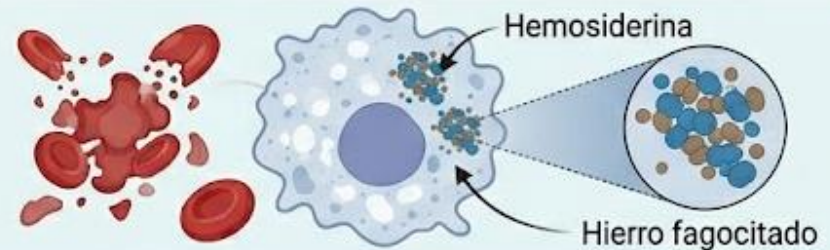
Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?

ESTUDIO MICROSCOPICO DE HEMOSIDEROFAGOS

1. Tinción de Elección: Se debe solicitar la Tinción de Perls (Azul de Prusia).

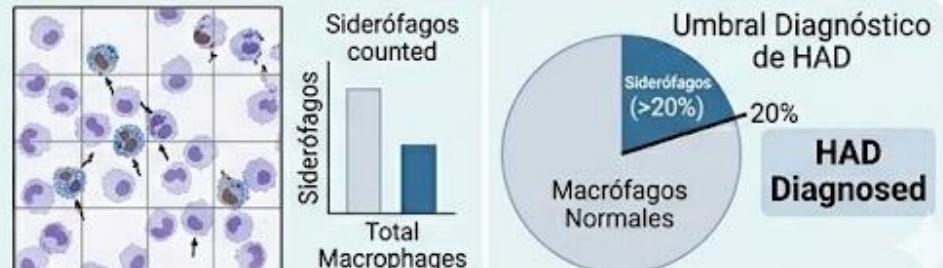


2. Objetivo: Identificar el hierro fagocitado (hemosiderina) producto de la degradación de los glóbulos rojos.



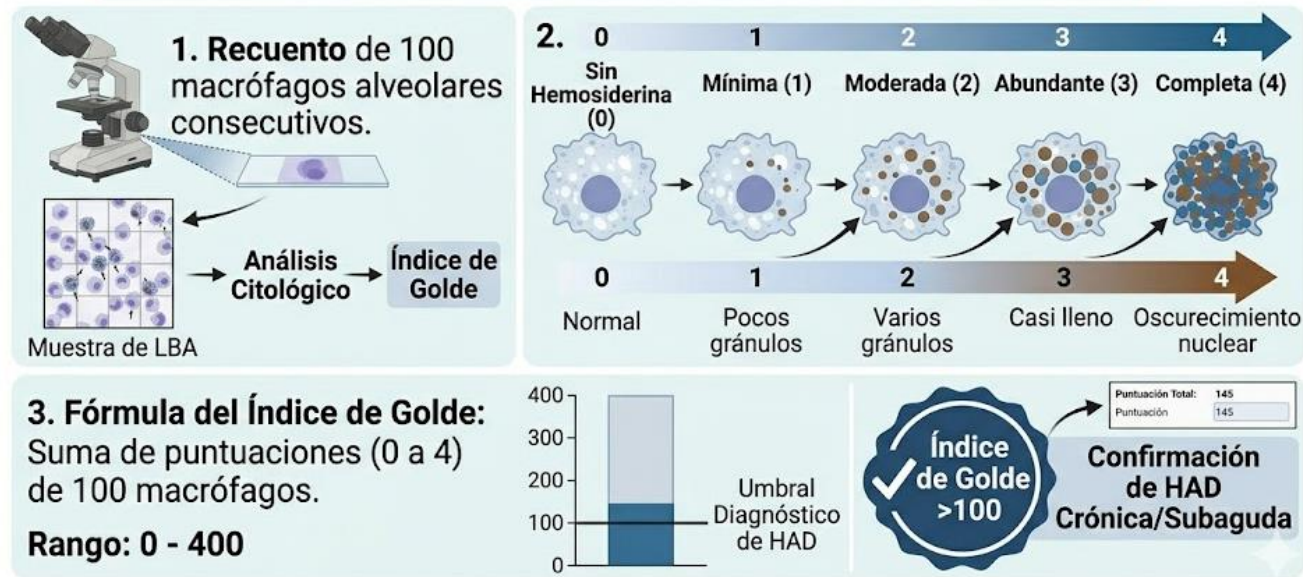
3. Criterio Diagnóstico de HAD:

El patólogo debe confirmar la presencia de **>20%** de **siderófagos** (macrófagos cargados de hemosiderina) sobre el total de macrófagos evaluados.



Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?

3. Cuantificación del Sangrado: Índice de Golde



¿Cuándo debemos solicitarlo?



Sospecha de HAD Oculta

Crucial en pacientes que presentan anemia e infiltrados pulmonares nuevos pero no tienen hemoptisis (hasta un tercio de los casos).



Diferenciar Sangrado

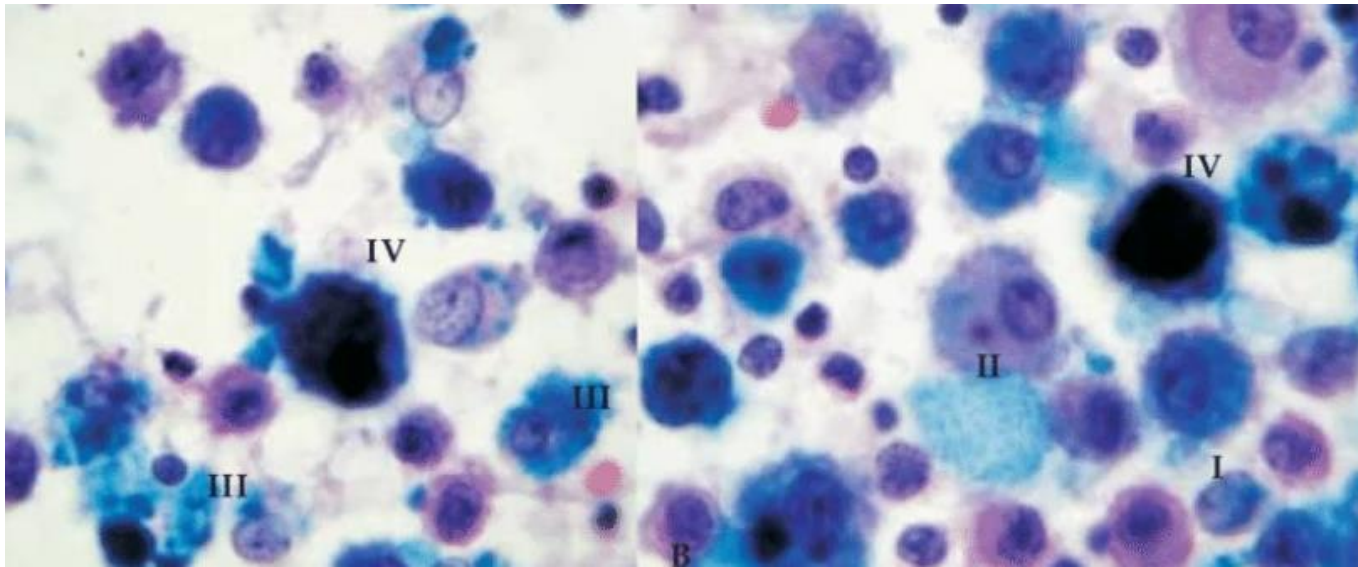
Permite distinguir un sangrado traumático causado por el broncoscopio (Índice bajo) de una Hemorragia Alveolar real (Índice >100).



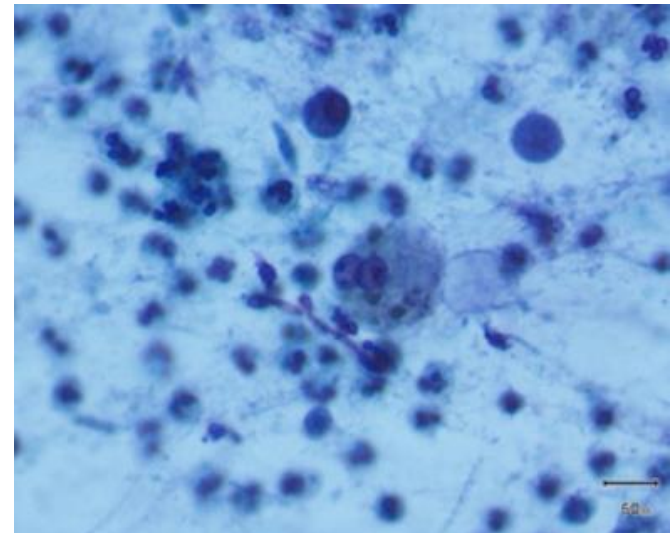
Monitorización Crónica

Evalúa recaídas en vasculitis o lupus, y diferencia crisis inflamatorias agudas de posibles infecciones oportunistas en curso.

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas? De la teoría a la Practica



INDICE DE GOLDE

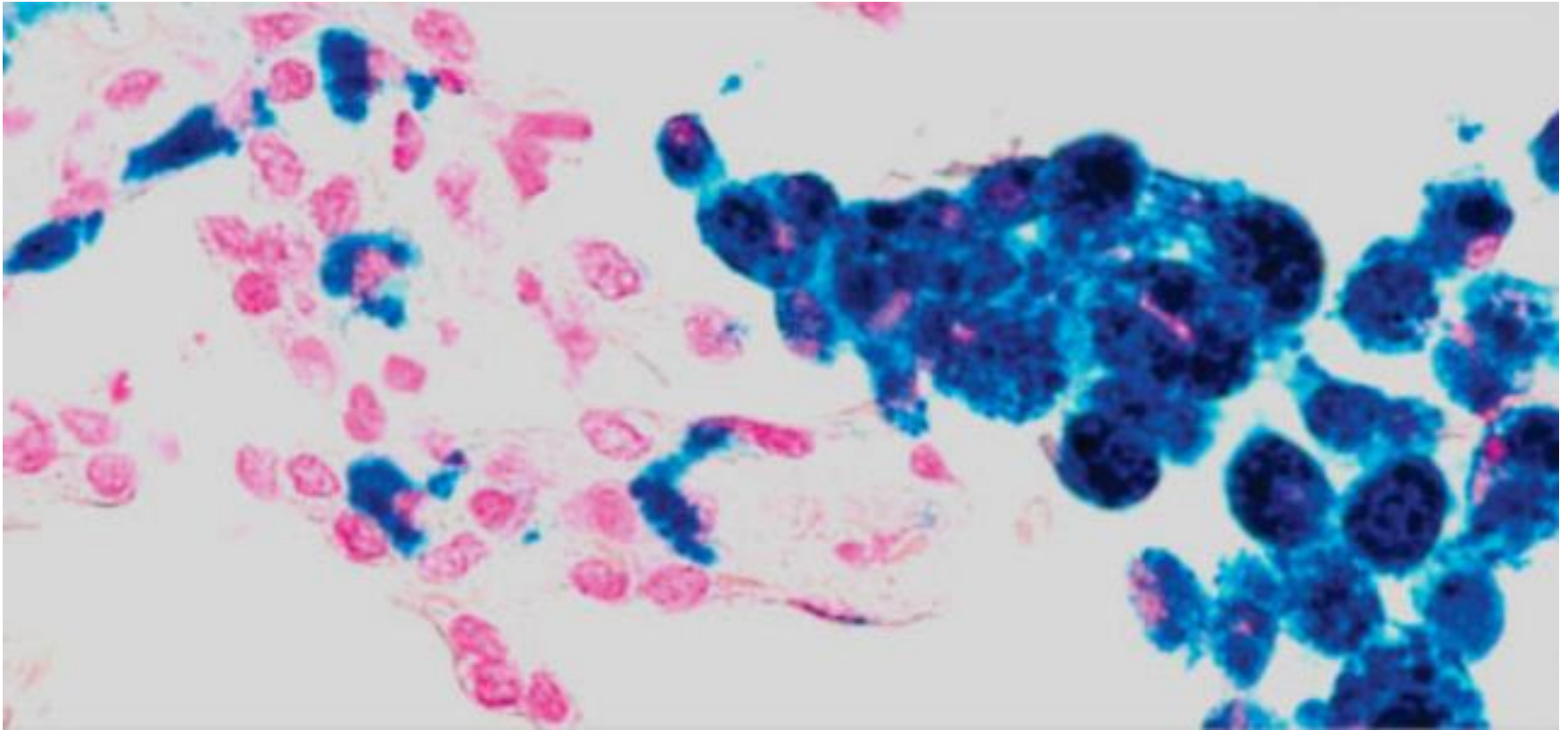


Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?

Ventajas Analíticas: Golde vs. Porcentaje

Característica	Porcentaje de Hemosiderófagos	Índice de Golde
Enfoque	Cuantitativo simple (Cuenta binaria: Sí/No)	Cualitativo y Cuantitativo (Mide carga de hierro)
Sensibilidad a Intensidad	Baja (todas las células positivas valen igual)	Alta (Diferencia células poco y muy teñidas, 0 a 4)
Falsos Positivos	Mayores (Fumadores, EPOC, estasis venosa leve)	Menores (Filtra de forma efectiva micro-sangrados)
Utilidad de Monitorización	Limitada	Excelente (Detecta cambios graduales de 0 a 400)

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?



Agregado de macrófagos cargados de hemosiderina resaltados por tinte con Azul de Prusia o tinción de Perls para hierro (x400).

Criterios que indican biopsia pulmonar en DAH

Evaluación histopatológica (biopsia) permite identificar el patrón de sangrado fundamental para determinar si el origen es inflamatorio (requiriendo inmunosupresión) o no inflamatorio.

Causas frecuentes a considerar (alto rendimiento)

- **Vasculitis ANCA, anti-GBM, LES/APS, trastornos de la coagulación/anticoagulantes,**
- **fármacos/toxinas,**

Escenario clínico	Tipo de biopsia preferida	Evidencia clínica
DAH sin diagnóstico serológico tras panel completo (ANCA, anti-GBM, ANA, antifosfolípidos negativos)	Criobiopsia transbronquial (TBLC) o biopsia quirúrgica (VATS)	EULAR 2022: rendimiento diagnóstico de biopsia transbronquial solo 12% en GPA vs. >66% en biopsia abierta 1
Sospecha de capilaritis pulmonar sin diagnóstico sistémico (necesaria para confirmar el patrón histológico y guiar inmunosupresión)	Criobiopsia transbronquial o biopsia quirúrgica	La capilaritis ha requerido históricamente biopsia pulmonar abierta para confirmación; la criobiopsia es alternativa emergente con experiencia creciente 2
Lesiones pulmonares que no pueden atribuirse claramente a vasculitis ANCA activa (diagnóstico diferencial con infección, malignidad, toxicidad por fármacos)	TBLC o VATS torascópica	EULAR 2022: en lesiones pulmonares no atribuibles a AAV activa, considerar biopsia torascópica o abierta 1
ANCA anti-GBM negativo pero alta sospecha clínica de enfermedad anti-GBM (falso negativo ~10%)	Biopsia renal (preferida sobre pulmonar) — IgG lineal en MBG confirma diagnóstico	KDIGO 2021: la biopsia renal puede establecer diagnóstico cuando ELISA anti-GBM es negativo 3
DAH en contexto de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) subyacente sin diagnóstico	TBLC como primera opción; biopsia quirúrgica si TBLC no concluyente	ERS 2022: TBLC sugerida como prueba sustitutiva de biopsia quirúrgica en ILD no diagnosticada 4

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) :Biopsia

- La **HAD** presenta diferentes patrones histopatológicos.
- Es crucial diferenciar los mecanismos de daño para un diagnóstico y tratamiento precisos.

Los patrones principales son:

- Capilaritis
- Hemorragia benigna
- Daño alveolar difuso.

La histopatología subyacente en la DHA varía según la causa subyacente. En los casos en que se realiza una biopsia pulmonar, la histopatología puede ofrecer indicaciones útiles sobre la causa de la HAD, y por tanto puede orientar un manejo adecuado.

La presencia de glóbulos rojos intactos no indica necesariamente una hemorragia alveolar aguda, ya que puede ser un artefacto relacionado con el procedimiento de un traumatismo tisular causado al realizar la biopsia.

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?: Biopsia

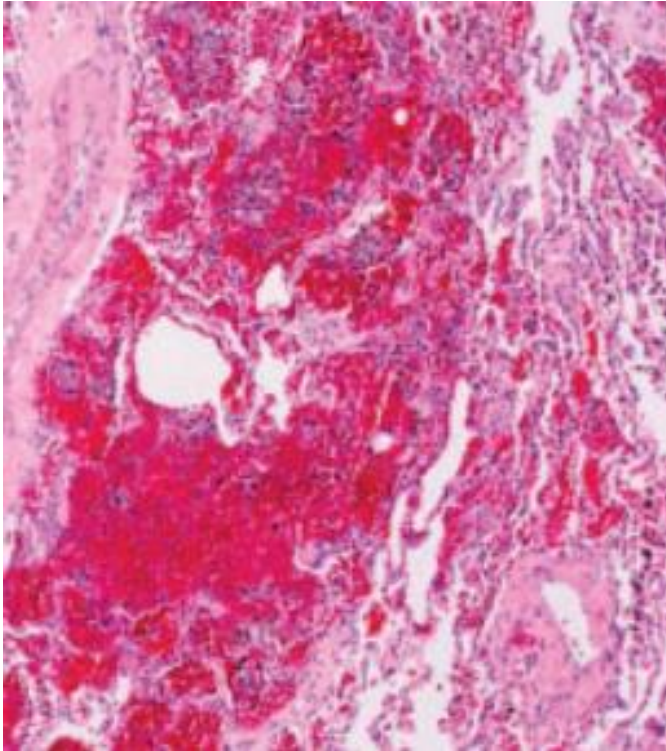
- Entidades que cursan con HAD y capilaritis
 - Granulomatosis de Wegener
 - Poliangeitis microscópica
 - Síndrome de Churg Strauss
 - Púrpura de Henoch- Schönlein
 - Síndrome de Behcet
 - Crioglobulinemia mixta
- Entidades que cursan con SHAD sin capilaritis
 - Hemosiderosis pulmonar idiopática
 - Síndrome de Goodpasture
 - Daño alveolar difuso
 - Fármacos : ingestión de penicilamina
 - Inhalación de **anhídrido trimelítico (TMA)** : plastificantes de PVC (como el TOTM), resinas, pinturas aislantes y recubrimientos en polvo que requieren gran estabilidad térmica
 - Estenosis Mitral
 - Enfermedad pulmonar venoclusiva
 - Hemangiomatosis capilar pulmonar
 - Linfangioleiomiomatosis

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) :Biopsia

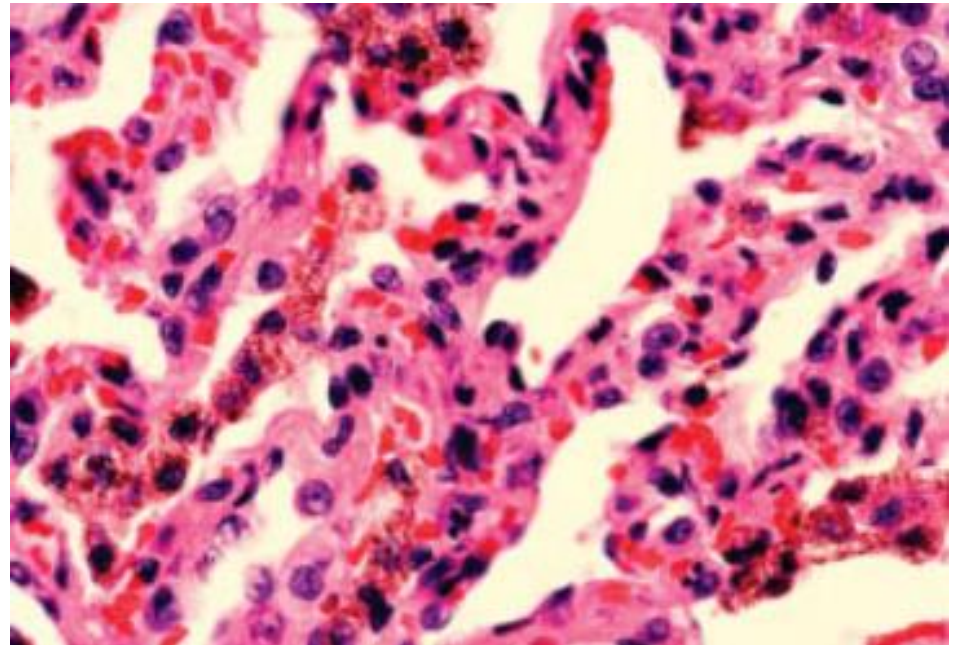
Cuando NO está indicada la biopsia pulmonar

- DAH con serología positiva diagnóstica** (ANCA PR3/MPO o anti-GBM positivos con cuadro clínico compatible): **no se debe retrasar el tratamiento esperando biopsia**
- DAH con hipoxemia grave e inestabilidad hemodinámica:** el riesgo procedimental supera el beneficio diagnóstico; la biopsia broncoscopia es difícil de realizar y los resultados rara vez cambian el manejo urgente
- DAH sin hipoxemia en AAV conocida:** pronóstico benigno; responde al tratamiento de la enfermedad extrapulmonar

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD)



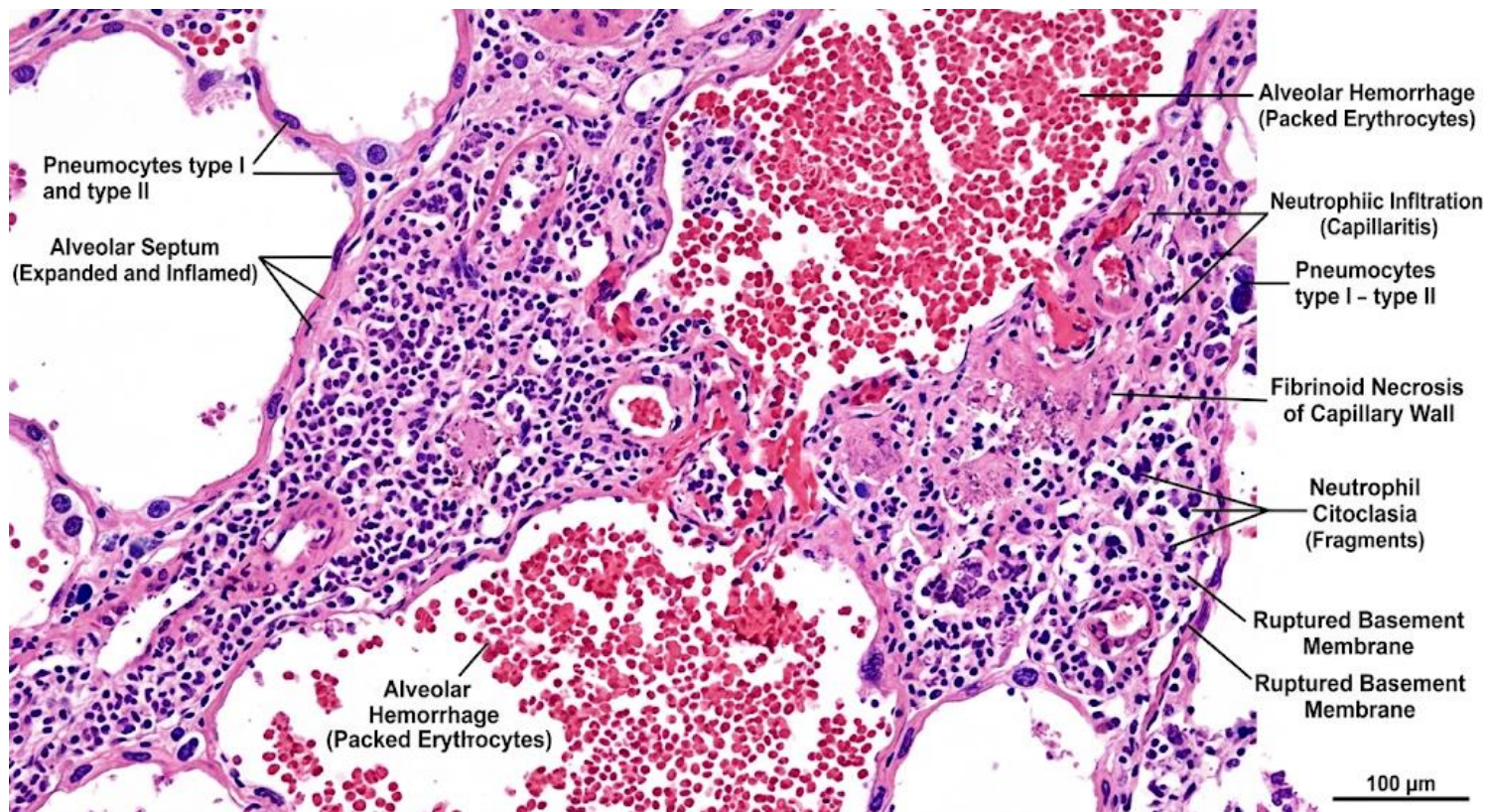
Sangre en espacios alveolares
(tinción de hematoxilina y eosina
[H&E,x40])



Macrófagos cargados de hemosiderina dentro
de los espacios intersticio y alveolares (H&E,
x200)

Capillaritis Pulmonar

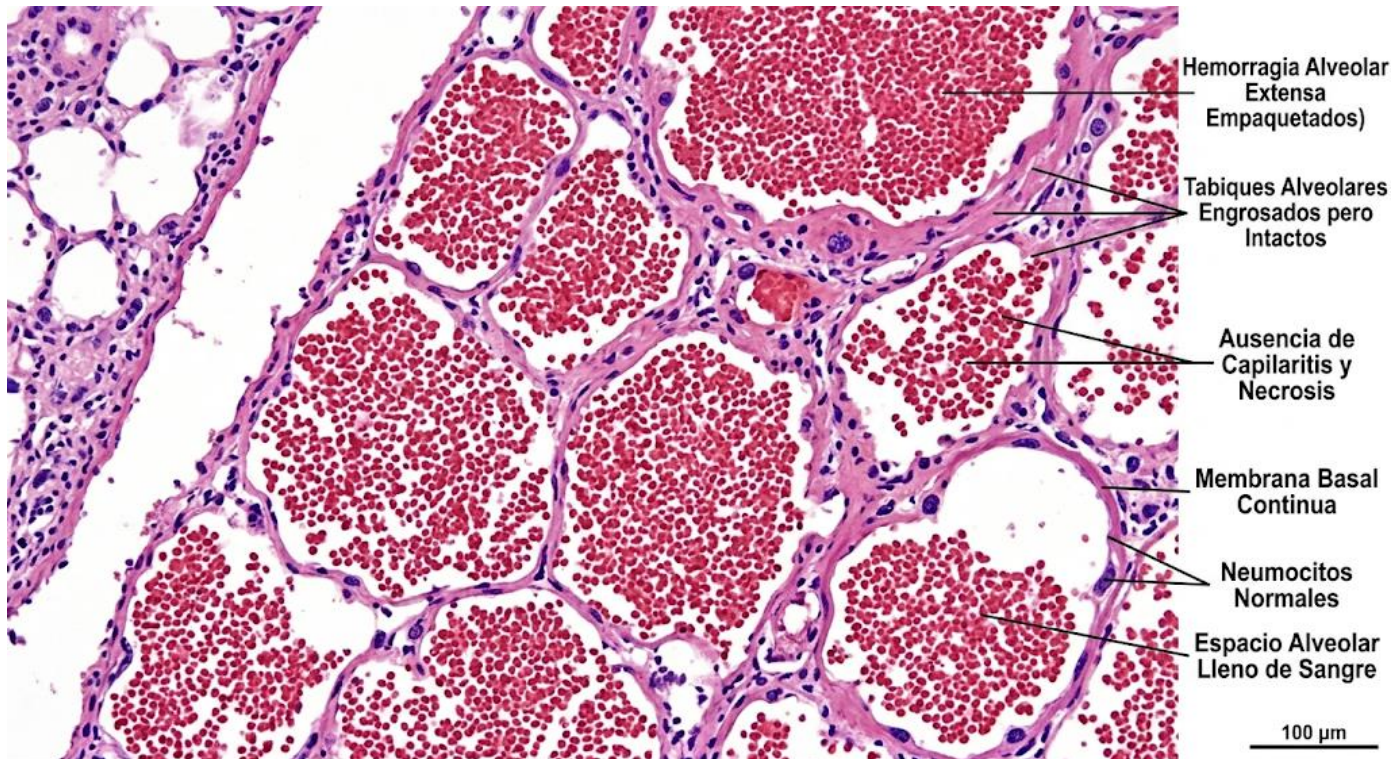
- Es el hallazgo patológico **más común** en la HAD.
- **Mecanismo:** Infiltración de neutrófilos en los tabiques alveolares.
- **Consecuencia:** Provoca la **ruptura** de la membrana basal alvéolo-capilar, permitiendo que los glóbulos rojos inunden los alvéolos.
- **Biopsia:** Se observa citoclasia (fragmentos nucleares). Vasculitis leucocitoclástica



Hemorragia Pulmonar Benigna

también conocida como hemorragia alveolar no inflamatoria

- Sangrado en el espacio alveolar **sin inflamación** de la microcirculación.
- La membrana basal puede engrosarse, pero **no se rompe** (a diferencia de la capilaritis).



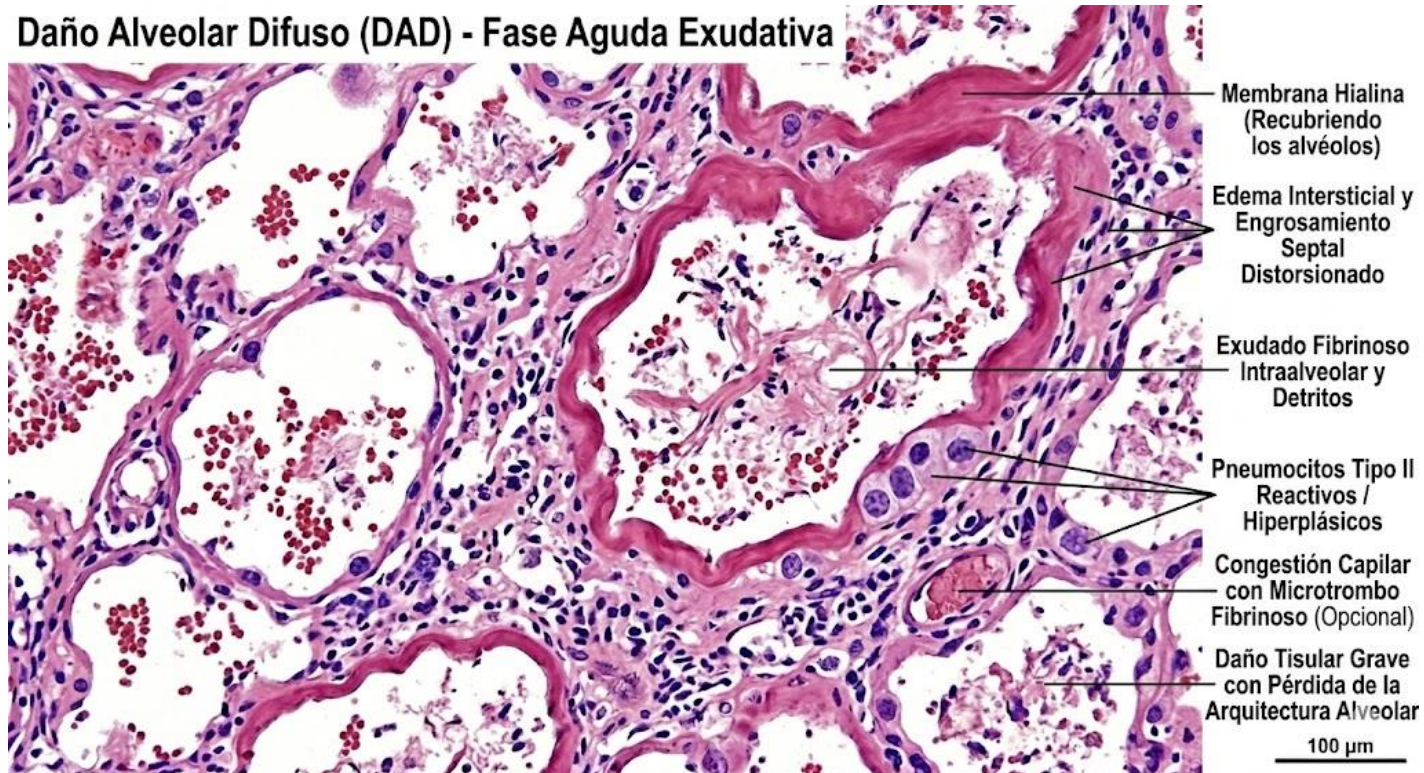
Causas no inmunológicas: Alteraciones hemodinámicas y coagulopatías.

Causas inmunológicas: Paradójicamente, domina en la enfermedad anti-MBG y en muchos casos de Lupus (LES).

Daño Alveolar Difuso (DAD): SDRA

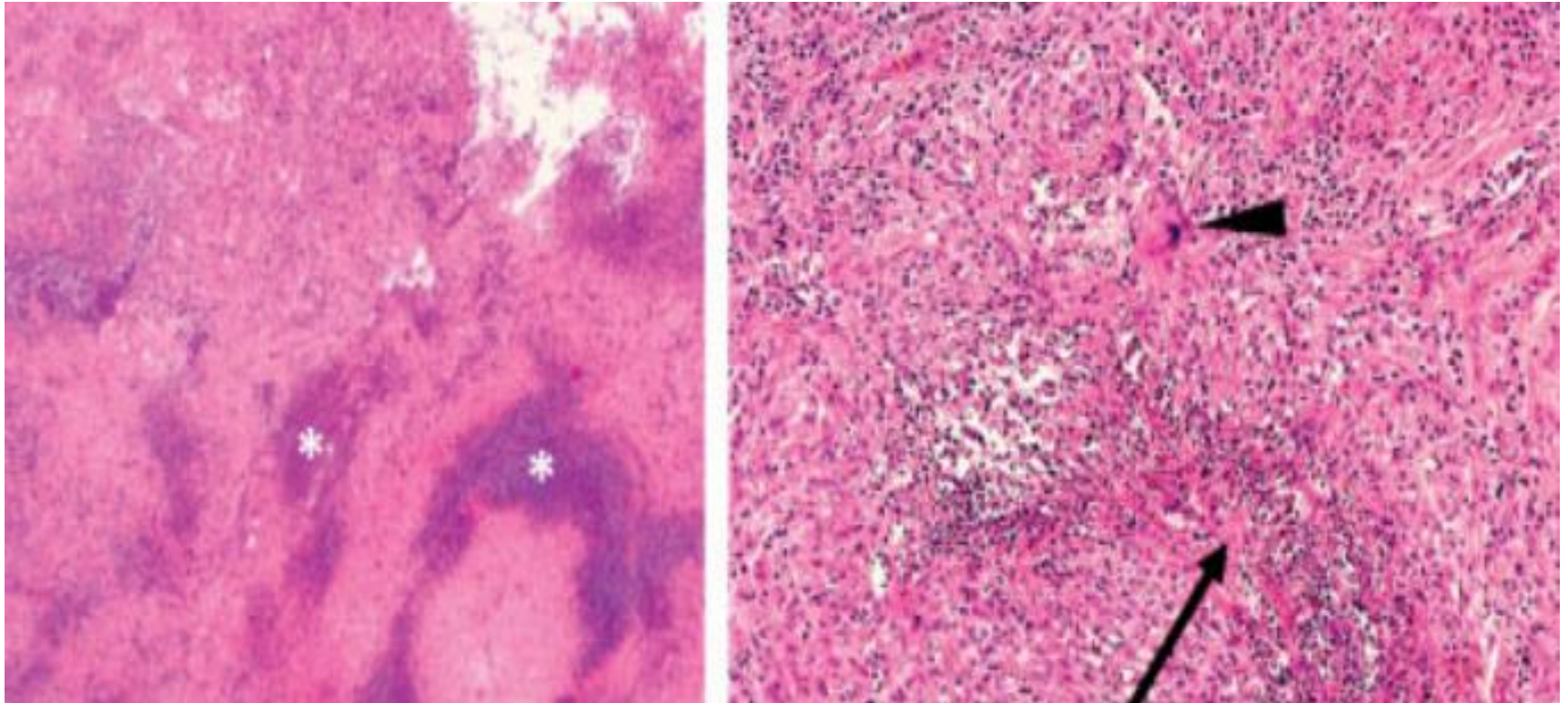
- Tiene una fase aguda (asociada a la HAD)
- Edema intersticial, micro trombos, necrosis epitelial y formación de membranas hialinas.

Daño Alveolar Difuso (DAD) - Fase Aguda Exudativa



Desencadenantes: Fármacos citotóxicos, toxinas inhaladas (ej. crack), infecciones severas o LES.

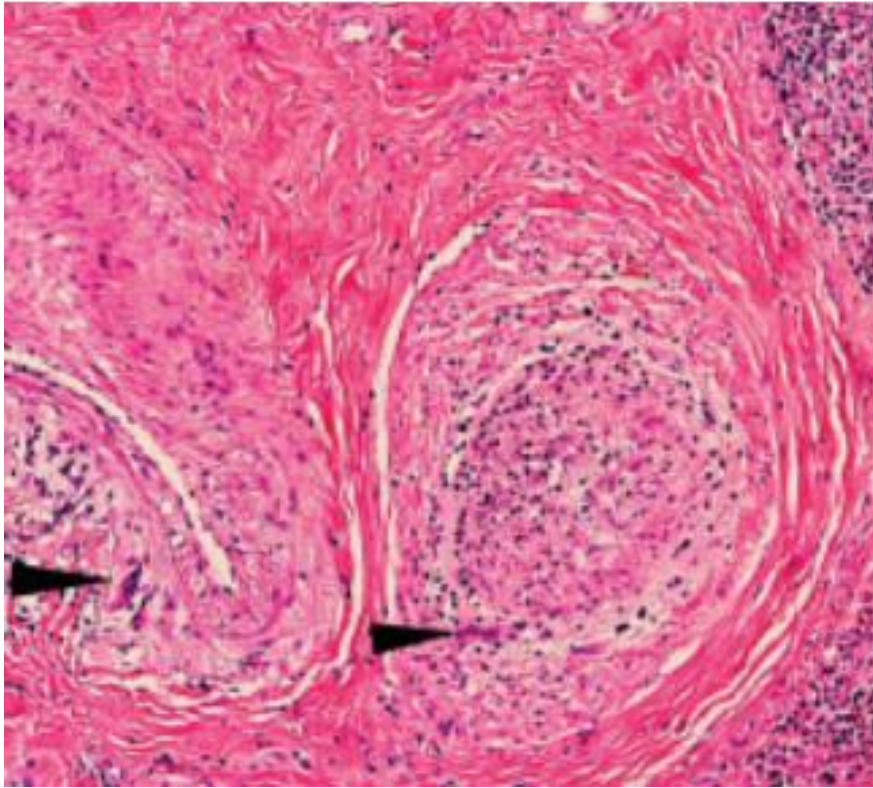
Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) : GRANULOMATOSIS CON POLIANGIÍTIS (GPA)



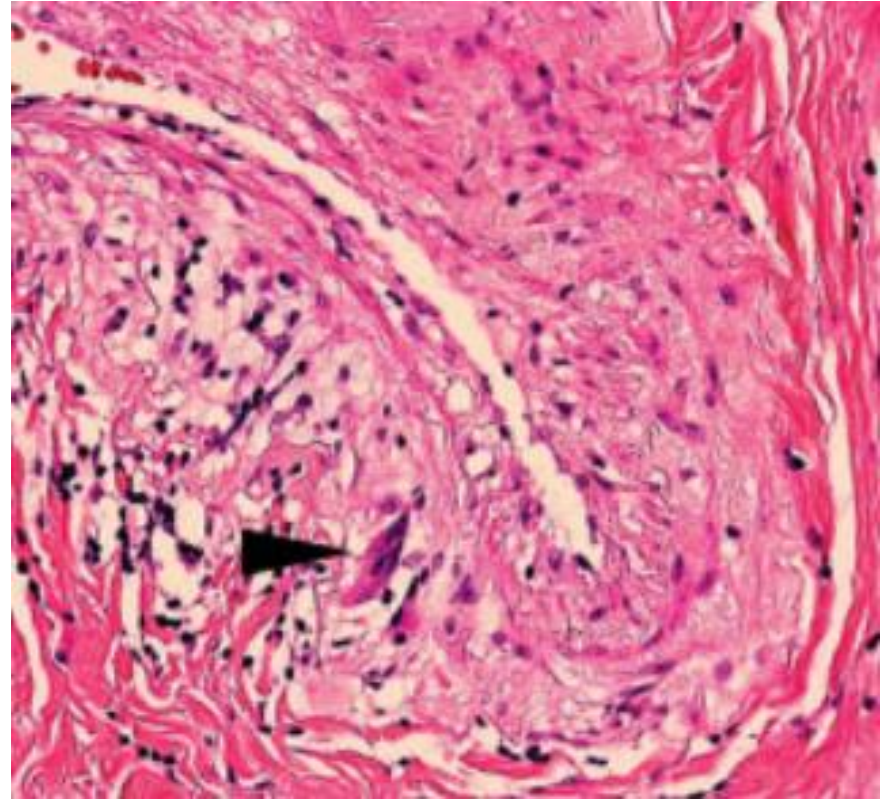
"Necrosis azul" geográfica (asteriscos) con áreas vecinas de inflamación por granulomatosis (tinción de hematoxilina y eosina [H&E], 40) (D) Micrografía de (E)

Obliteración de una vasculitis de tamaño pequeño por vasculitis (flecha) con la célula gigante multinucleada adyacente (punta de flecha) (H&E, 200).

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) : Granulomatosis con poliangiítis (GPA)

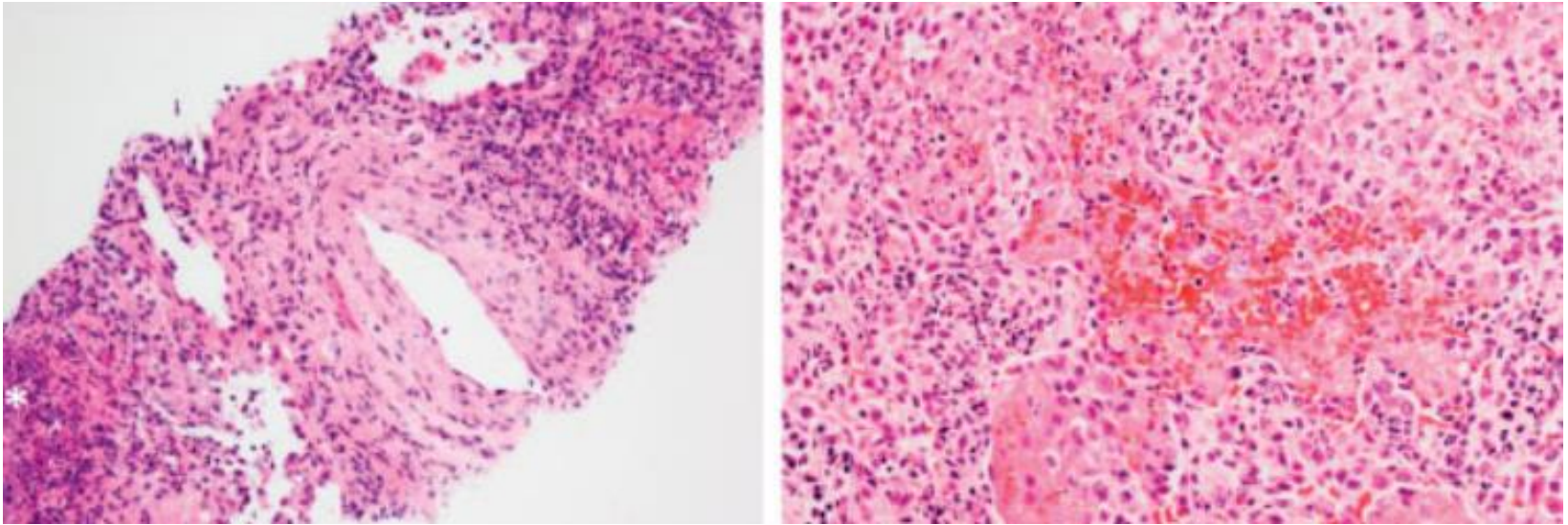


Vasculitis con células gigantes multinucleadas (puntas de flecha) en GPA (H&E, 100).



A mayor aumento de la célula gigante multinucleada dentro de la pared del vaso (punta de flecha) (H&E, 400).

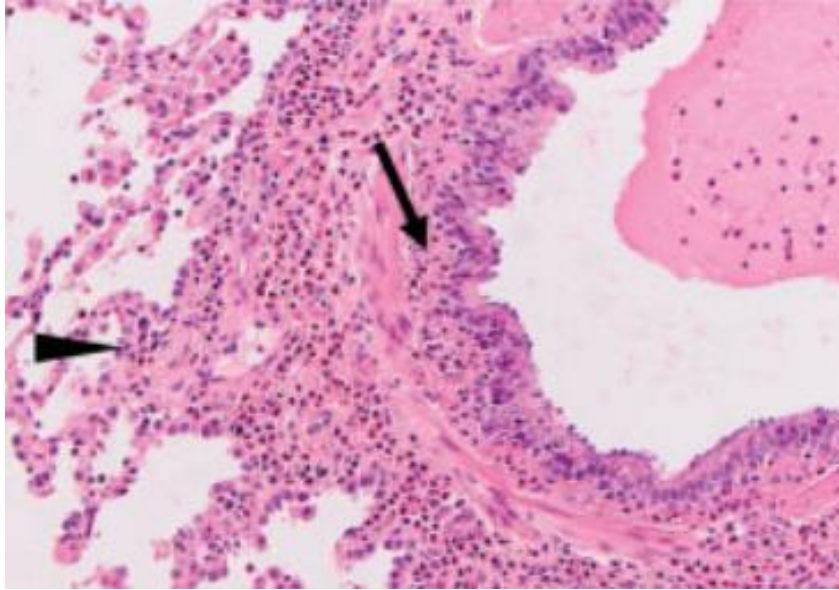
Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) : GRANULOMATOSIS CON POLIANGIÍTIS (GPA)



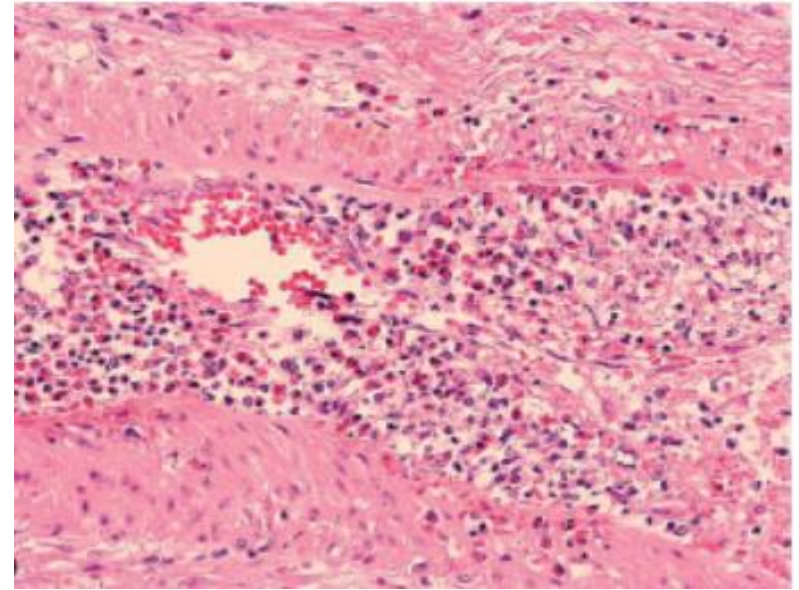
Biopsia con aguja del núcleo que muestra vasculitis y "necrosis azul" (asterisco) (H&E, 100).

Hemorragia alveolar difusa y capilaritis (H&E, 200).

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) : GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGIITIS

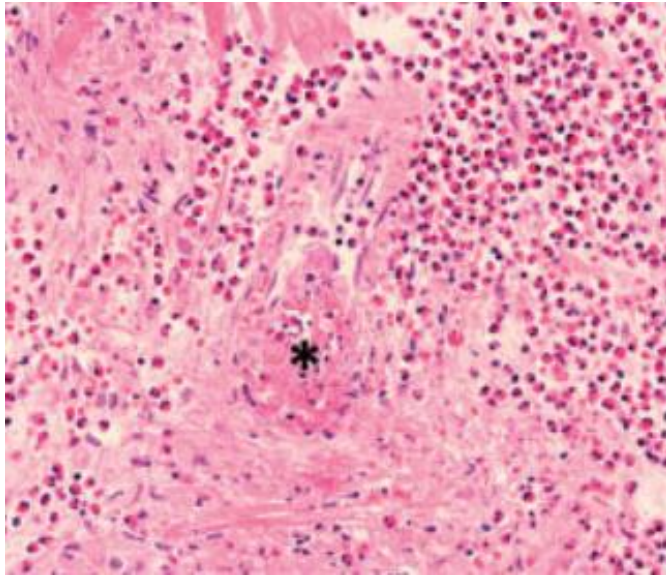


Bronquiolitis asmática (flecha) y neumonía eosinofílica (punta de flecha) con eosinófilos dentro de la pared de las vías respiratorias y los espacios alveolares, respectivamente (coloración de hematoxilina y eosina [H&E], 200)

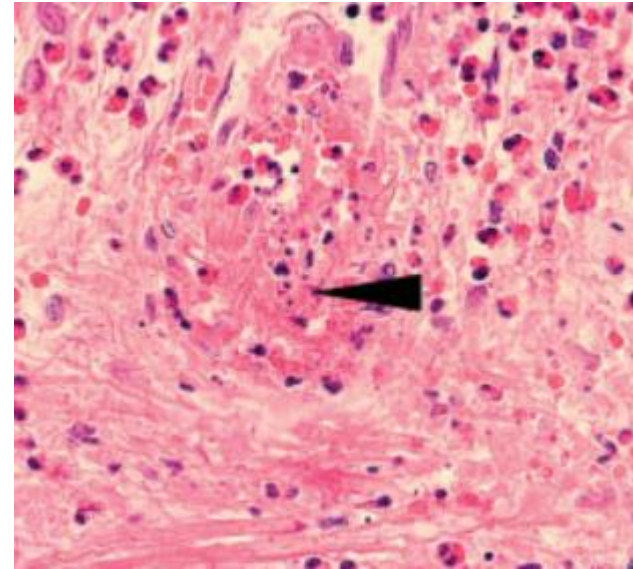


Vasculitis pulmonar con numerosos eosinófilos (H&E, 200)

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) : GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGIITIS

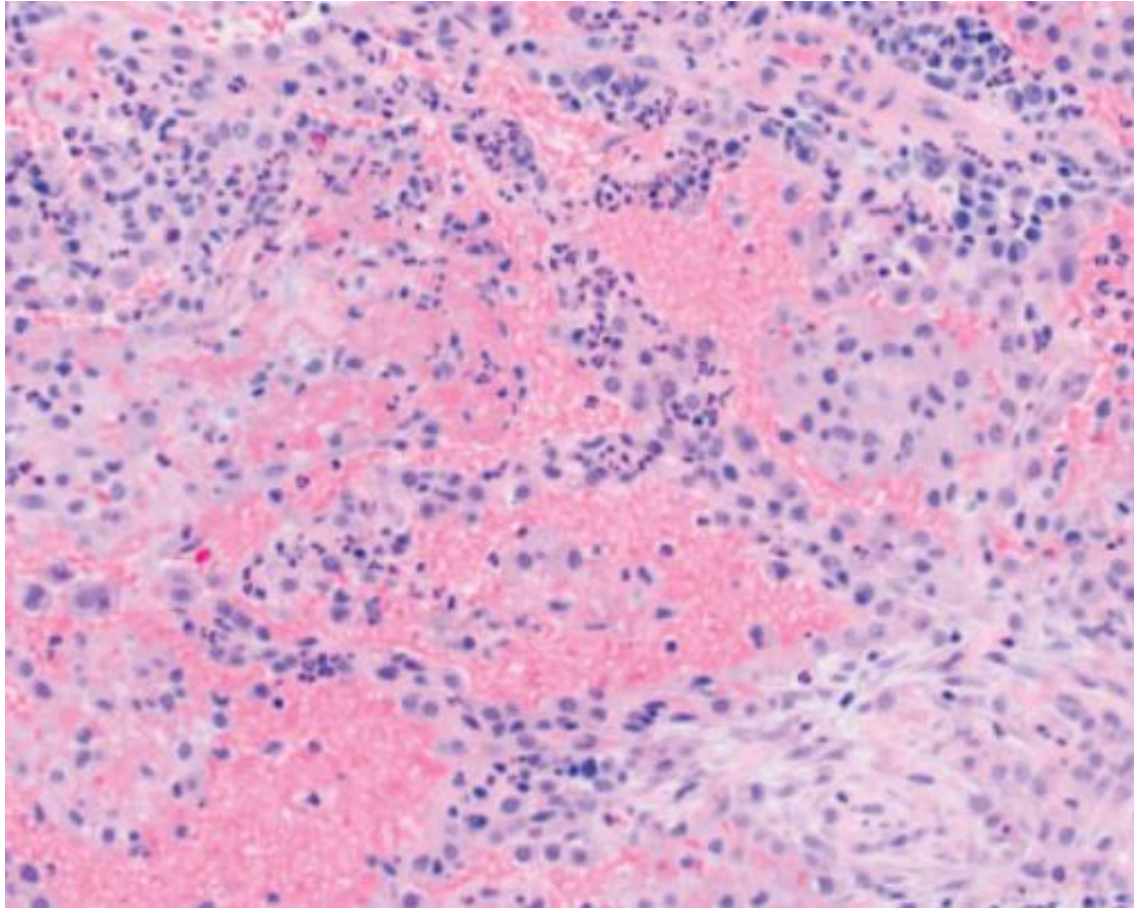


Parénquima pulmonar con obliteración de un vaso pequeño por eosinófilos (asterisco) y absceso eosinofílico adyacente (H&E, 200).



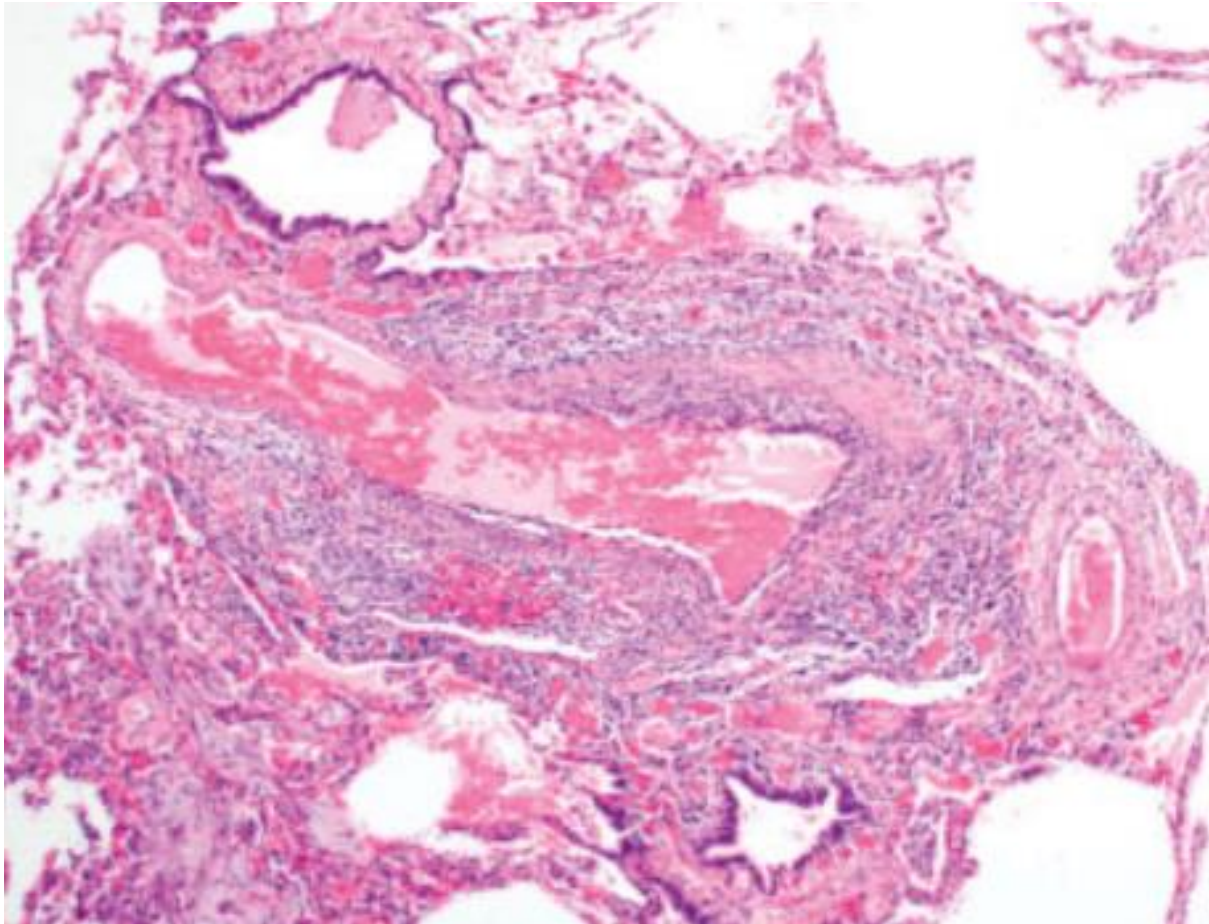
A mayor aumento , destaca la cariorexis dentro de la pared del vaso destruido (punta de flecha) (H&E, 400).

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) : POLIANGIITIS MICROSCÓPICA



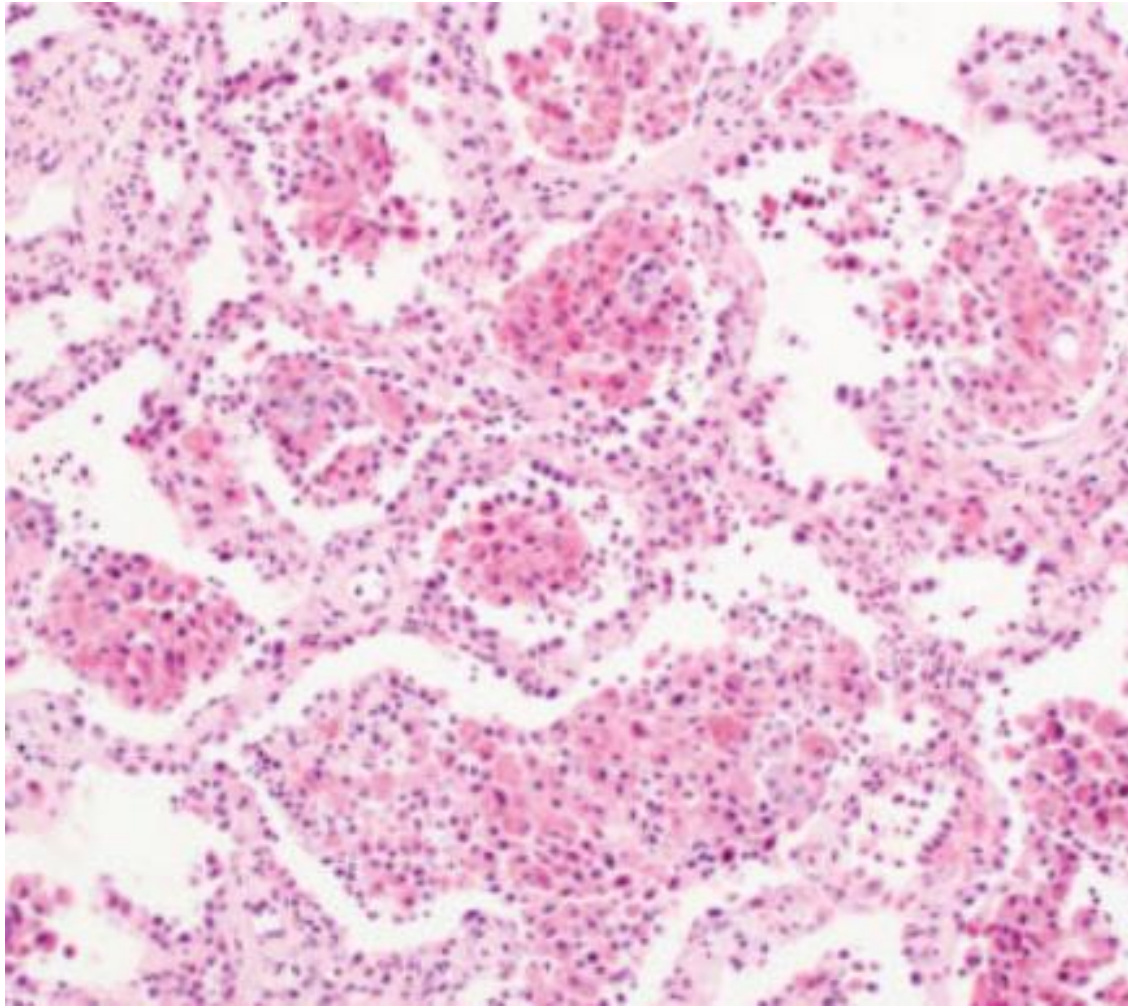
Tejido pulmonar con extensa capilaritis neutrofílica (tinción de hematoxilina y eosina [H&E], 200). ausencia de inflamación granulomatosa y eosinofilia .

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) : POLIARTERITIS NODOSA



Parénquima pulmonar que muestra vasculitis vasculítica de tamaño medio
(tinción de hematoxilina y eosina [H&E], 200)

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) : LUPUS



Hemorragia alveolar difusa y capilaritis

Hemorragia Alveolar Difusa (HAD) ¿Muestras citológicas o histopatológicas?: CONCLUSIONES

- **En conclusión:**
- **El criterio macroscópico:** Confirma visualmente el sangrado continuo (retorno hemático).
- El BAL con citología (siderófagos $\geq 20\%$ y Golde >100 + retorno hemorrágico seriado) es suficiente para confirmar DAH en la mayoría de los casos.
- **El criterio etiológico:** Alerta inmediatamente al médico tratante sobre el predominio de neutrófilos, apuntando hacia un origen inflamatorio (capilaritis) que probablemente requiera atención urgente.
- **La histopatología** se reserva para identificar la etiología subyacente (capilaritis, microtrombosis) cuando el diagnóstico etiológico impacta el manejo y no puede establecerse por métodos menos invasivos.

Bibliografia

- [Idiopathic Pulmonary Fibrosis \(an Update\) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline](#)
- Lara, A. R., & Schwarz, M. I. (2010). Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*, 137(5), 1164–1171.
- Fishbein, G. A., & Fishbein, M. C. (2011). Lung vasculitis and alveolar hemorrhage: pathology. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 32(3), 254–263.
- Meyer, K. C., Raghu, G., Baughman, R. P., Brown, K. K., Costabel, U., du Bois, R. M., ... & ATS Committee on BAL in ILD. (2012). An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(9), 1004–1014.
- John Murray, Shane O'Brien, Patrick D. Mitchell. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Semin Respir Crit Care Med* DOI 10.1055/a-2725-7274 Art ID SRCCM-25-0110-IR 2025. Thieme
- Jason V. Scapa, MD1 Gregory A. Fishbein, MD1 W. Dean Wallace, MD1 Michael C. Fishbein, MD1. Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitides: Histopathologic Findings