



SHAD por ETC. Diagnóstico diferencial.

*Roxana González Mazarío MD, PhD
Servicio de Reumatología
Hospital General Universitario de Valencia*

Valencia, 26 de junio de 2026

No tengo conflictos de interés para esta ponencia.



Introducción (I)

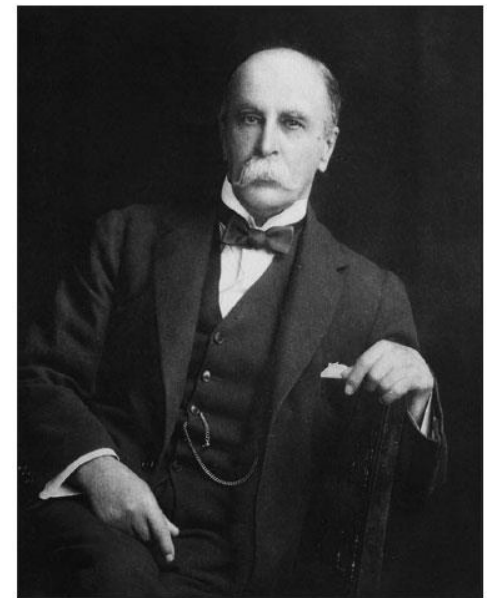
La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una complicación pulmonar grave y, con frecuencia, potencialmente mortal, originada en la microcirculación pulmonar.

Es un síndrome clinicopatológico diferenciado, caracterizado por sangrado procedente de la microcirculación pulmonar, incluyendo **capilares alveolares, arteriolas y vénulas**.



R. Virchow:
*Primera
descripción AP en
el siglo XIX (1864)*

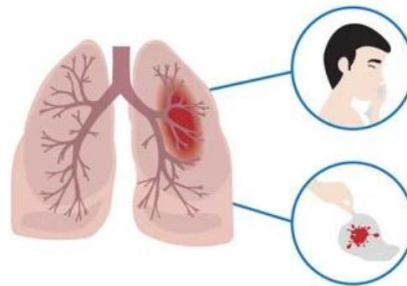
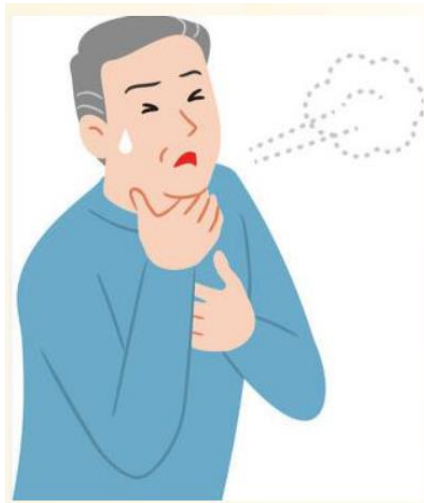
W. Osler: *Primera
descripción clínica
en el contexto de
LES (1904)*



Introducción (II)

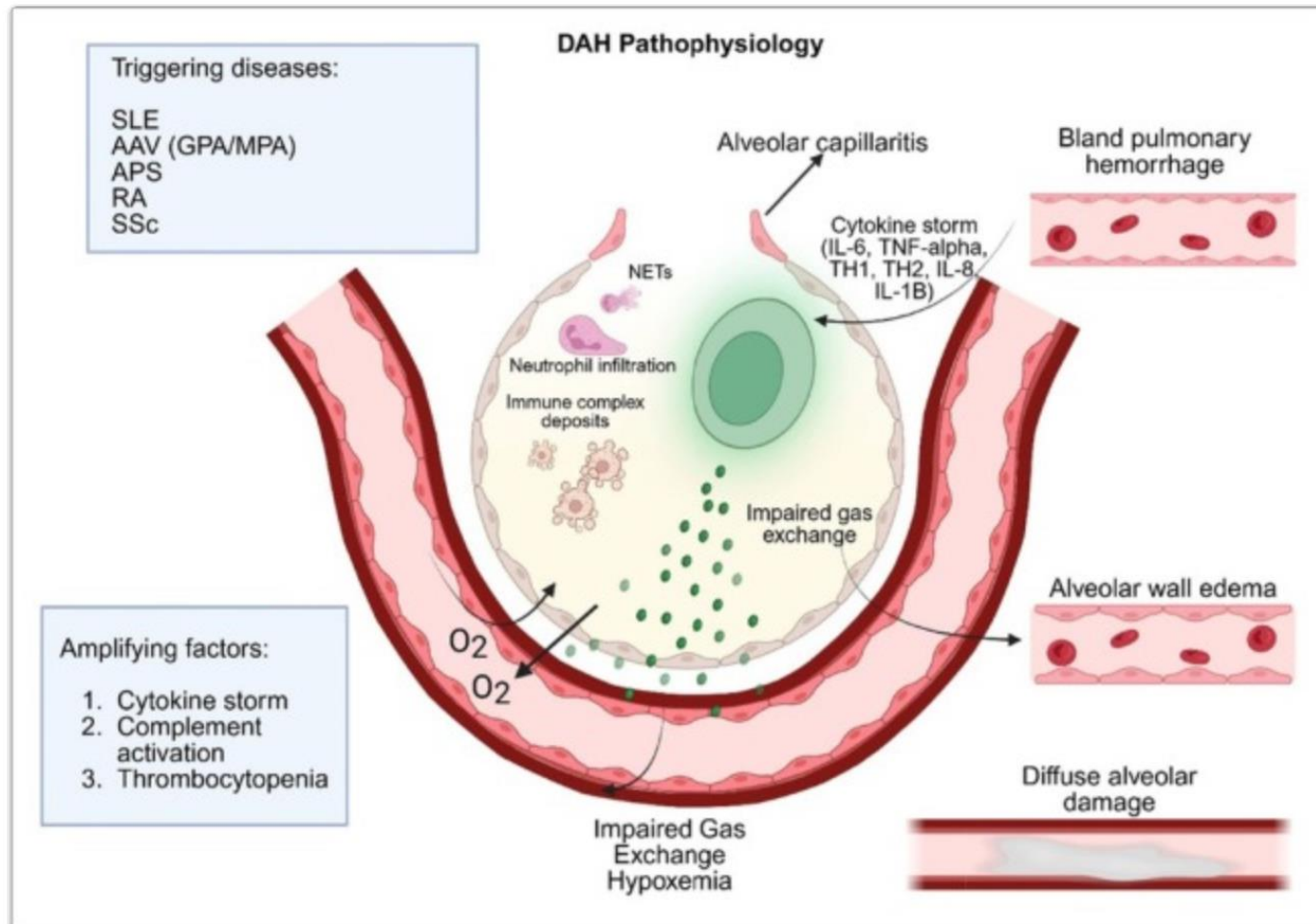
La tríada clínica clásica de la HAD incluye hemoptisis, nuevos infiltrados en la imagen torácica y anemia.

Sin embargo, la hemoptisis está ausente en una proporción significativa de casos, lo que subraya la importancia de integrar los hallazgos radiológicos y analíticos para establecer un diagnóstico preciso.



Fisiopatología

El evento central en la patogénesis de la HAD es la lesión de la interfase alveolocapilar, especialmente de la membrana basal, lo que produce aumento de la permeabilidad vascular y fuga capilar.



Causas de SHAD

Causes of diffuse alveolar hemorrhage syndromes (DAH) based on histologic appearance

Capillaritis			
Systemic vasculitides ▪ Behçet syndrome ▪ Cryoglobulinemia ▪ Granulomatosis with polyangiitis ▪ IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) ▪ IgA nephropathy ▪ Microscopic polyangiitis ▪ Pauci-immune glomerulonephritis	Rheumatic diseases ▪ Mixed connective tissue disease ▪ Anti-GBM (Goodpasture) disease* ▪ Isolated pulmonary capillaritis (ANCA positive) ▪ Polymyositis ▪ Primary antiphospholipid antibody syndrome ▪ Rheumatoid arthritis ▪ Systemic lupus erythematosus* ▪ Systemic sclerosis	Drugs ▪ Carbimazole ▪ Differentiation (retinoic acid syndrome) ▪ Diphenylhydantoin ▪ Hydralazine ▪ Propylthiouracil ▪ TNF-alpha antagonists	Other ▪ Autologous hematopoietic cell transplantation ▪ Infective endocarditis ▪ Isolated pulmonary capillaritis (ANCA negative) ▪ Leptospirosis ▪ Acute lung transplant rejection ▪ Ulcerative colitis
Bland hemorrhage			
Connective tissue disease ▪ Anti-GBM (Goodpasture) disease* ▪ Systemic lupus erythematosus*	Drugs ▪ Anticoagulant therapy ▪ Platelet glycoprotein IIB/IIIA inhibitors	Other ▪ Thrombocytopenias (ITP, TTP, HUS) ▪ Idiopathic pulmonary hemosiderosis ▪ Leptospirosis ▪ Mitral stenosis ▪ Promyelocytic leukemia	
Diffuse alveolar damage			
Infection ▪ Any infection causing ARDS (bacterial, viral) ▪ Opportunistic infections in immunocompromised host	Rheumatic diseases ▪ Polymyositis ▪ Systemic lupus erythematosus	Drugs and toxins ▪ Amiodarone ▪ Amphetamine ▪ Crack cocaine ▪ Cytotoxic drugs ▪ Isocyanates ▪ Nitrofurantoin ▪ Penicillamine ▪ Propylthiouracil ▪ Sirolimus ▪ Trimellitic anhydride	Other ▪ Idiopathic diffuse alveolar damage ▪ ARDS (any cause) ▪ Organizing pneumonia ▪ Pulmonary infarction ▪ Radiation therapy
Miscellaneous			
▪ Angiosarcoma ▪ Choriocarcinoma ▪ Epithelioid hemangioendothelioma ▪ Metastatic renal cell carcinoma ▪ Pulmonary vein stenosis ▪ Pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis ▪ Tuberous sclerosis/Lymphangioleiomyomatosis			

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody; ARDS: acute respiratory distress syndrome; GBM: glomerular basement membrane; HUS: hemolytic uremic syndrome; IgA: immunoglobulin A; ITP: immune thrombocytopenia; TNF: tumor necrosis factor; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura.

* Both capillaritis and bland hemorrhage can be seen in these conditions.

Causas de SHAD

Causes of diffuse alveolar hemorrhage syndromes (DAH) based on histologic appearance

Capillaritis			
Systemic vasculitides - Behçet syndrome - Cryoglobulinemia - Granulomatosis with polyangiitis - IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) - IgA nephropathy - Microscopic polyangiitis - Pauci-immune glomerulonephritis	Rheumatic diseases - Mixed connective tissue disease - Anti-GBM (Goodpasture) disease* - Isolated pulmonary capillaritis (ANCA positive) - Polymyositis - Primary antiphospholipid antibody syndrome - Rheumatoid arthritis - Systemic lupus erythematosus* - Systemic sclerosis	Drugs - Carbimazole - Differentiation (retinoic acid syndrome) - Diphenylhydantoin - Hydralazine - Propylthiouracil - TNF-alpha antagonists	Other - Autologous hematopoietic cell transplantation - Infective endocarditis - Isolated pulmonary capillaritis (ANCA negative) - Leptospirosis - Acute lung transplant rejection - Ulcerative colitis
Bland hemorrhage			
Connective tissue disease - Anti-GBM (Goodpasture) disease* - Systemic lupus erythematosus*	Drugs - Anticoagulant therapy - Platelet glycoprotein IIB/IIIA inhibitors	Other - Thrombocytopenias (ITP, TTP, HUS) - Idiopathic pulmonary hemosiderosis - Leptospirosis - Mitral stenosis - Promyelocytic leukemia	
Diffuse alveolar damage			
Infection - Any infection causing ARDS (bacterial, viral) - Opportunistic infections in immunocompromised host	Rheumatic diseases - Polymyositis - Systemic lupus erythematosus	Drugs and toxins - Amiodarone - Amphetamine - Crack cocaine - Cytotoxic drugs - Isocyanates - Nitrofurantoin - Penicillamine - Propylthiouracil - Sirolimus - Trimellitic anhydride	Other - Idiopathic diffuse alveolar damage - ARDS (any cause) - Organizing pneumonia - Pulmonary infarction - Radiation therapy
Miscellaneous			
- Angiosarcoma - Choriocarcinoma - Epithelioid hemangioendothelioma - Metastatic renal cell carcinoma - Pulmonary vein stenosis - Pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis - Tuberous sclerosis/Lymphangioleiomyomatosis			

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody; ARDS: acute respiratory distress syndrome; GBM: glomerular basement membrane; HUS: hemolytic uremic syndrome; IgA: immunoglobulin A; ITP: immune thrombocytopenia; TNF: tumor necrosis factor; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura.

* Both capillaritis and bland hemorrhage can be seen in these conditions.

SHAD en enfermedades reumática autoinmunes

La aparición de HAD en enfermedades reumáticas autoinmunes suele reflejar una elevada actividad de la enfermedad o una manifestación específica de la misma.

Aunque se ha descrito en asociación con varias de estas enfermedades, la literatura disponible se limita en gran medida a casos clínicos, pequeñas cohortes y revisiones específicas por enfermedad.

Sigue siendo escasa una síntesis amplia que integre epidemiología, patrones clinicopatológicos, estrategias diagnósticas, abordajes terapéuticos y resultados clínicos a lo largo del espectro de enfermedades autoinmunes.

¿Qué enfermedad suele estar detrás?

Estudio retrospectivo multicéntrico francés

Pacientes con HAD relacionada con EAS que requirieron ingreso en UCI entre 2000 y 2016.

n= 104 pacientes

54% varones, mediana de edad de 56 años [32–68]

Systemic disease, n(%)

Connective tissue disorder	25 (24%)
Systemic lupus erythematosus	12 (48%)
Primary antiphospholipid syndrome	9 (36%)
Others*	4 (16%)
Vasculitis	79 (76%)
ANCA-associated vasculitis	57 (72%)
Anti-GBM disease	12 (15%)
Cryoglobulin-associated vasculitis	4 (5%)
IgA-associated vasculitis	6 (8%)
Inaugural	76 (73%)
Relapse	28 (27%)

Vasculitis sistémicas 76% (n=79)

Conectivopatías 24% (n=25)

81%

síndrome
pulmón-riñón

50%

ventilación
mechanica

34%

primera manifestación
de enfermedad inmune

51%

hemoptisis
solo en la mitad

15%

Mortalidad

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Frecuencia

2,1%

en metaanálisis
SLE n=7.746

En algunas series
españolas, prevalencia <1%.

RELESSER 37/4024 (0.9%)

Puede aparecer al debut o
durante la evolución.

Factores de riesgo:

- Nefritis lúpica activa.
- Alta actividad de la enfermedad -puntuaciones elevadas de SLEDAI-.
- Niveles bajos de complemento.
- Presencia de anticuerpos antifosfolípido -especialmente anticoagulante lúpico y anticardiolipina IgG-.
- Lupus neuropsiquiátrico.
- Trombocitopenia.
- Elevación de la PCR.

DESCARTAR

- Infección oportunista
- Neumonitis lúpica aguda
- SAF / MAT
- Edema por nefritis o cardiopatía
- VAA / anti-MBG overlap
- Fármacos / anticoagulación

Etiología principal: depósito de inmunocomplejos en los capilares alveolares, lo que conduce a activación del complemento e inflamación. Se han observado tanto capilaritis pulmonar como hemorragia pulmonar blanda.

**Hasta el 73% de una serie lupus-SHAD
mostró hemorragia “blanda”, sin
capilaritis evidente.**

González-Treviño M, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2025;64:1598.

Dutta N, et al. *Rheumatol Immunol Res.* 2026 Mar 30;7(1):1-13.

García-Villanueva MJ, et al. *Rheumatol Int.* 2024 Nov;44(11):2445-2455.

Síndrome antifosfolípido

Manifestación **rara**, pero **grave**, del SAF, con una prevalencia comunicada que oscila entre el **2%** y el **12%**.

En el SAF catastrófico, se ha descrito en aproximadamente el 12% de los pacientes.

Pensar en SAF

- Antecedentes de eventos trombóticos.
- Morbilidad obstétrica.
- Livedo, trombocitopenia, valvulopatía.
- Presencia de otras EAS como el LES.
- Datos de microangiopatía / SAF catastrófico

Patogenia: incluye activación endotelial inducida por aPL, trombosis microvascular y activación del complemento.

Puede ser la manifestación inicial del SAF, apareciendo en individuos sin diagnóstico previo del síndrome.

DESCARTAR:

- TEP/infarto pulmonar con hemoptisis
- Edema cardiogénico por valvulopatía
- Plaquetopenia/anticoagulación
- Infección en paciente inmunosuprimido

Vasculitis ANCA (VAA)

La HAD es una complicación más frecuente en las VAA que en otras enfermedades reumáticas autoinmunes.

Tercera causa de HAD.

Primera causa de capilaritis alveolar (11.8-22.2%).

- PAM 10-55%
- GPA 7-45%
- Muy raro en GEPA
- PEXIVAS: 27,1% de los participantes presentaban HAD

Puede estar asociado a anti-MBG.

SHAD + afectación renal: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PROPIO

VAA, anti-MBG, LES, inmunocomplejos (crioglobulinemias, vasculitis IgA, síndrome de Sjögren, vasculitis secundaria).

Esclerosis sistémica (ES)

La HAD constituye una complicación infrecuente.

Puede asociarse a capilaritis, vasculitis sistémica o hemorragia pulmonar blanda,

También se ha descrito su asociación con crisis renal esclerodérmica.

El primer caso comunicado de HAD en esclerosis sistémica fue descrito en 1977 por Kallenbach et al. Desde entonces, se han publicado muy pocos casos.

Solapamiento ES/VAA: La positividad de ANCA no es infrecuente en la ES, pero la coexistencia de ES-VAA es rara – MPO/p-ANCA+ (PAM), manifestaciones más graves.

Miopatías inflamatorias

La polimiositis (PM) y la dermatomiositis (DM) son causas raras, pero reconocidas de HAD, con solo unos pocos casos documentados en la literatura.

La capilaritis pulmonar es la manifestación más frecuente, presente en el 80–90% de los pacientes.

El examen histopatológico de biopsias pulmonares ha revelado vasculitis neutrofílica e infiltración de los septos alveolares. En varios casos se ha observado neumonía organizada junto con HAD. Además, se ha identificado casos con daño alveolar difuso, e incluso microangiopatía trombótica.

DD: anti-MDA5 y EPI rápidamente progresiva

Artritis reumatoide (AR)

La HAD en AR es rara.

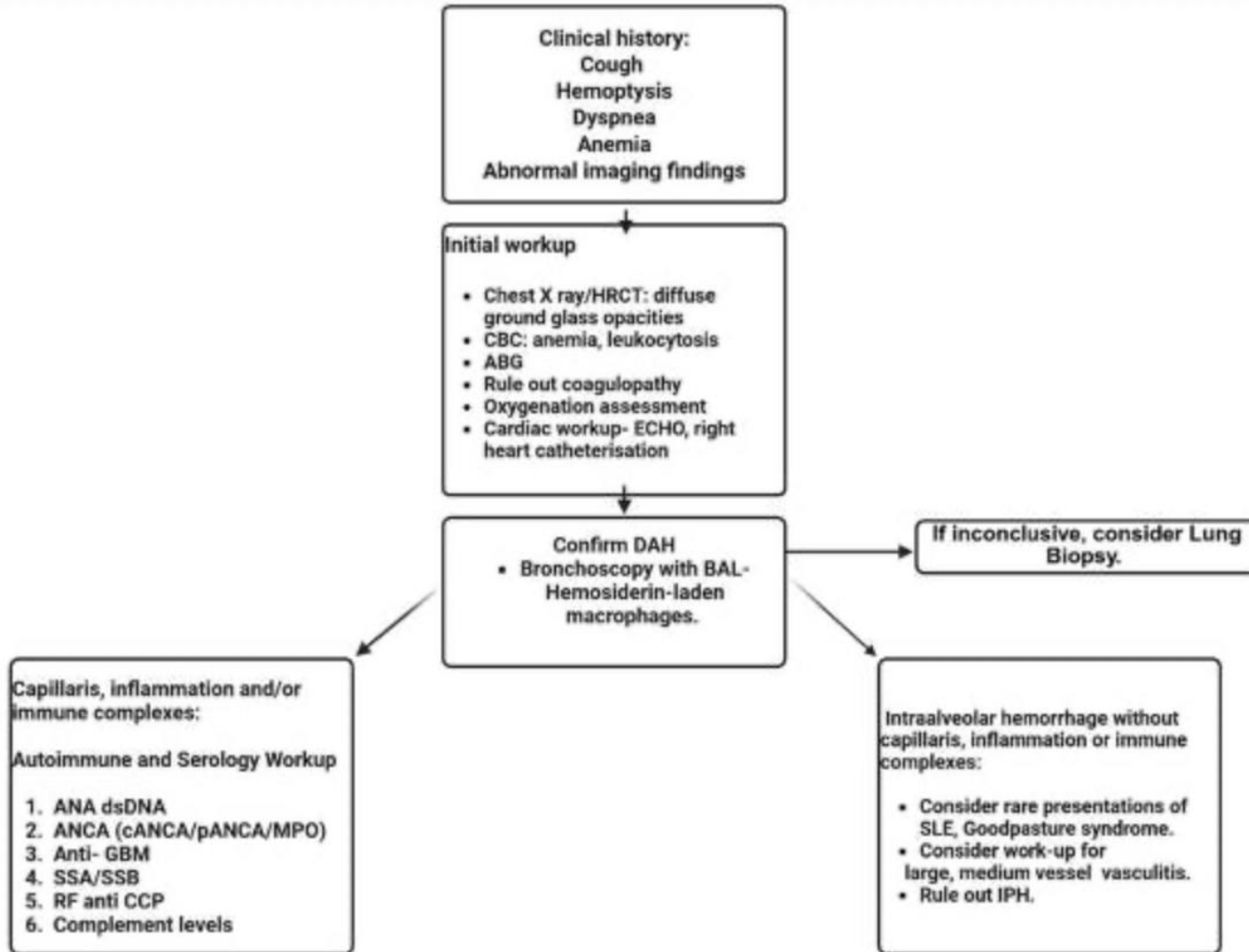
Se han comunicado casos aislados en pacientes tratados con etanercept y amiodarona.

De forma excepcional, la HAD puede ser la forma de presentación inicial de la AR.

Antes de “vasculitis AR”:

- Infección / bronquiectasias
- EPI-AR agudizada
- Fármacos
- VAA inducida/overlap

Abordaje diagnóstico



Conclusiones

- La HAD no es un diagnóstico final, sino un síndrome que obliga a identificar rápidamente la causa subyacente.
- En el contexto de una EAS, el diagnóstico diferencial debe priorizar LES, vasculitis asociadas a ANCA, síndrome antifosfolípido y enfermedad anti-MBG, sin olvidar otros DD.
- El patrón fisiopatológico ayuda a ordenar el razonamiento: capilaritis pulmonar, hemorragia alveolar blanda y daño alveolar difuso no significan lo mismo ni orientan hacia las mismas enfermedades
- En esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias, artritis reumatoide o Sjögren hay que pensar especialmente en overlap, vasculitis, infección, EPI agudizada, toxicidad farmacológica.
- La HAD en ETC exigen un abordaje multidisciplinar desde el primer momento: neumología confirma el síndrome, UCI estabiliza al paciente y reumatología debe liderar el diagnóstico etiológico.

MUCHAS GRACIAS

