

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**HEMORAGIA ALVEOLARĂ FACTOR MAJOR ÎN DEMERSUL  
DIAGNOSTIC ETIOLOGIC**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. Miron Alexandru Bogdan**

**Student-doctorand:**

**Dobrotă (Pîrvu) Alina Valentina**

## Cuprins

1. SINDROMUL DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ .....	1
1.1 Definiție sindrom hemoragie alveolară .....	1
1.2 Fiziopatologia sindromului de hemoragie alveolară .....	1
2. ETIOLOGIA SINDROMULUI DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ.....	1
2.1 Etiologie imună/autoimună .....	1
2.2 Etiologie infectioasă a sindromului de hemoragie alveolară .....	2
2.3 Etiologie cardio-vasculară a sindromului de hemoragie alveolară.....	3
2.4 Hemoragia alveolară indusă medicamentos .....	3
2.5 Hemoragia alveolară secundară expunerii la toxice/droguri .....	4
2.6 Hemoragia alveolară secundară transplantului de celule stem hematopietice, de măduvă osoasă sau transplantului de organe solide .....	4
2.7 Hemoragia alveolară secundară neoplaziilor .....	5
2.8 Hemoragia alveolară idiopatică .....	5
3. ABORDARE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ A SINDROMULUI DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ.....	6
3.1 Aspecte clinice și de laborator în diagnosticul hemoragiei alveolare .....	6
3.2 Explorarea funcțională respiratorie în hemoragia alveolară.....	7
3.3 Aspecte imagistice în hemoragia alveolară .....	7
3.4 Bronhoscopia cu lavaj bronhioloalveolar în hemoragia alveolară .....	8
3.5 Efectuarea biopsiei renale și/sau pulmonare în hemoragia alveolară .....	8
3.6 Principii de tratament în hemoragia alveolară.....	9
3.7 Evoluție și prognostic în hemoragia alveolară.....	9
3.8 Concluzii.....	10

II.4 IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE .....	11
II.5 METODOLOGIA CERCETĂRII .....	11
<u>II.6. REZULTATE</u> .....	14
<b>6.1 Analiza descriptivă a lotului de pacienți .....</b>	<b>14</b>
<b>6.2 Corelații statistice între tipul de patologie principală și diverși parametri măsurați .....</b>	<b>14</b>
<b>6.3 Corelații statistice între tipul de alveolită și diverse variabile măsurate ..</b>	<b>18</b>
<b>6.4 Corelații statistice între gradul de severitate a AH și diverși parametri măsurați .....</b>	<b>20</b>
<b>6.5 Analiza variabilelor spirometrice în funcție de severitatea AH și tipul de alveolită .....</b>	<b>22</b>
III. DISCUȚII .....	23
IV. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE .....	28
BIBLIOGRAFIE .....	32

# 1. SINDROMUL DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ

## 1.1 Definiție sindrom hemoragie alveolară

Sindromul de hemoragie alveolară este o afecțiune gravă, uneori cu potențial fatal, caracterizat fie prin sângerări acute în spațiul alveolar, fie prin sângerări alveolare insidioase care determină o deteriorare mai lentă a funcției pulmonare(1) și se poate manifesta clinic prin dispnee, tuse, hemoptizie, fatigabilitate, paraclinic prin prezența unui sindrom anemic, insuficiență respiratorie acută hipoxemică iar examenul radiologic poate evidenția infiltrate pulmonare difuz bilateral(2).

## 1.2 Fiziopatologia sindromului de hemoragie alveolară

Sindromul de hemoragie alveolară, hemoragia alveolară difuză și hemoragia intrapulmonară sunt considerați termeni sinonimi(2). Sindromul de hemoragie alveolară este un eveniment comun final pentru o multitudine de boli pulmonare în special boli cu substrat autoimun(5) și reprezintă sângerarea din microcirculația pulmonară (arteriole pulmonare, capilare alveolare și venule pulmonare) ca urmare a deteriorării microvasculare care duce la acumularea sângelui în spațiile alveolare fiind un fenomen difuz care afectează simultan mai multe zone din ambii plămâni modificând astfel schimburile gazoase alveolo-capilare.

# 2. ETIOLOGIA SINDROMULUI DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ

## 2.1 Etiologie imună/autoimună

Boli ale vaselor mici asociate cu prezența de anticorpi anti-citoplasma neutrofile (ANCA) constituie grupul vasculitelor pulmonare majore. Acestea includ granulomatoza Wegener (WG), granulomatoză eozinofilică cu poliangeită (fost sindrom Churg-Strauss)(10) și poliangeita microscopică (MPA). Mai rar, boli precum poliarterita nodoasă, arterita Takayasu, sindromul Behcet și bolile țesutului conjunctiv pot implica vase pulmonare, dar aceste entități sunt mai frecvent asociate cu manifestări extrapulmonare (5).

*Granulomatoza Wegener* (WG) reprezintă o afecțiune sistemică și se caracterizează prin inflamație granulomatoasă necrotizantă, vasculită a vaselor mici și mijlocii(12)(13) și glomerulonefrită focală necrotizantă.

Poliangeita microscopică este o boală sistemică. Histologic, hemoragia alveolară cauzată de MPA prezintă caracteristici similare cu alte etiologii. Capilarita poate fi

proeminentă în schimb lipsesc leziunile granulomatoase(18). Frecvența prezenței capilaritei pulmonare în MPA rămâne neclară

*Sindromul Goodpasture* este frecvent asociat cu hemoragia alveolară.

*Purpura Schönlein – Henoch (SHP)* se caracterizează prin vasculită leucocitoclastică în vasele mici din derm și poate avea o vasculită similară în unele organe, cum ar fi articulațiile, tractul gastro-intestinal și rinichii. Cu toate acestea, implicarea pulmonară cu hemoragie alveolară difuză este extrem de rară(22).

*Sindromul Churg-Strauss* este definit ca o inflamație granulomatoasă bogată în eozinofile care afectează aparatul respirator asociată cu vasculita necrozantă care implică vasele medii și mici.

*Colagenozele* sunt o altă cauză relativ frecventă a hemoragiei pulmonare, care sunt dificile de diagnosticat datorită prezentării lor nespecifice.

*Capilarita pulmonară pauci-imuma izolată* este un sindrom de hemoragie alveolară difuză care poate apărea la pacienții cu sau fără anticorpi p-ANCA.

În concluzie în vasculitele pulmonare inflamația vasculară este doar un aspect al prezentării lor clinice și patologice.

Prin urmare, diagnosticarea etiologiei vasculitice specifice se bazează adesea pe evaluarea tuturor caracteristicilor clinice, de laborator / serologice, imagistice și histopatologice care pot fi prezente(9).

## **2.2 Etiologie infecțioasă a sindromului de hemoragie alveolară**

Asocierea dintre infecțiile pulmonare și hemoragia alveolară difuză este rar raportată. Germenii patogeni acționează atât asupra pacienților imunocompromiși, cât și asupra pacienților imunocompetenți.

La pacienții imunocompetenți, cei mai frecvenți agenți incriminați în producerea hemoragiei alveolare difuze sunt virusul gripal (H1N1), paraziții malariei și leptospirozei, precum și *Staphylococcus aureus*. În cazul gazdelor imunocompromise, hemoragia alveolară e cauzată de aspergiloza pulmonară invazivă, parazitul *Strongyloides stercoralis*(13) și de viruși precum adenovirusul, citomegalovirusul și mai nou virusul SARS-Cov2 care poate afecta ambele categorii de pacienți.

La pacienții imunocompromiși, principalii agenți infecțioși care produc AH sunt citomegalovirusul (CMV), adenovirusul, aspergiloza pulmonară invazivă și parazitul *Strongyloides stercoralis*(40).

## 2.3 Etiologie cardio-vasculară a sindromului de hemoragie alveolară

Bolile cardiace sunt probabil cauze subraportate ale AH. Insuficiența cardiacă și bolile valvei mitralei sunt cele mai frecvente cauze cardiace ale AH(69).

Manifestările parenchimotoase pulmonare ale bolii valvulare mitrale sunt rezultatul fie al hipertensiunii venoase pulmonare în stenoza mitrală, fie al fluxului anormal de regurgitare în venele pulmonare în insuficiență mitrală.

Sunt raportate cazuri de hemoragie alveolară la pacienți diagnosticați cu: *stenoză mitrală, insuficiența mitrală*

*Insuficiența cardiacă cronică* complicată cu hemoragie alveolară este un fenomen rar.

*Embolia pulmonară, hipertensiunea arterială pulmonară, boala veno-ocluzivă pulmonară au fost și ele rar asociate cu hemoragia alveolară.*

Modificările tipice în stenoza mitrală includ cefalizarea vasculară pulmonară radiologic, edem pulmonar interstițial, perivascular și ocazional alveolar; hemoragie alveolară difuză; hemosideroză și rar osificare pulmonară.

## 2.4 Hemoragia alveolară indusă medicamentos

Cea mai frecventă clasă de medicamente asociată cu risc crescut de AH o reprezintă anticoagulantele și antiagregantele plachetare. Dintre acestea cel mai des citate în literatură ca posibilă etiologie a AH au fost warfarina și inhibitorii de GP IIb/IIIa.

Dintre medicamentele antiaritmice utilizate în tratarea diferitelor afecțiuni cardiace *amiodarona* este cel mai des utilizat și de asemeni cel mai frecvent raportat ca având toxicitate pulmonară uneori asociind și AH.

*Propiltiouracilul* (PTU) este un medicament des utilizat în tratamentul hipertiroidismului. PTU poate induce seropozitivarea anticorpului citoplasmatic antineutrofilic (ANCA) (estimată de la 20-64% în studiile raportate), dar foarte puțini pacienți dezvoltă leziuni de vasculită asociate cu sindromul pulmonar-renal.

Antibioticele ce pot provoca toxicitate pulmonară sunt Ampicilină, Bleomicină, Cotrimoxazol, Penicilină, Nitrofurantoinul. Dintre ele Nitrofurantoinul este cel mai des citat în literatura medicală având ca posibilă reacție adversă sindromul de hemoragie alveolară difuză.

De asemeni au fost raportate și cazuri de hemoragie alveolară la pacienții în tratament imunosupresor cu *sirolimus, azatioprină, metotrexat* (83).

Dintre medicamentele utilizate ca *terapie biologică* în tratarea unui spectru larg de afecțiuni auto-imune, infliximabul a fost cel mai frecvent asociat cu AH(87).

## **2.5 Hemoragia alveolară secundară expunerii la toxice/droguri**

*Cocaina* este un drog ilegal, hemoragia alveolară asociată cu consumul de cocaină este o patologie dificil de diagnosticat dar totuși ea reprezintă o complicație frecventă a fumatului de cocaină crack și confirmată la autopsie la 85% dintre pacienții care mor prin supradozaj.

De asemeni au fost raportate hemoptizia masivă și AH difuză după inhalarea cocainei(93).

*Anhidrida trimelitică* este un compus chimic utilizat la fabricarea materialelor plastice și a rășinilor. Inhalarea sa la temperaturi ridicate este asociată cu dezvoltarea AH, a anemiei și a anticorpilor circulanți specifici(94).

Produsele chimice reactive ale *izocianaților* utilizate pentru generarea poliuretanului sunt printre cele mai frecvente cauze ale astmului profesional în țările industrializate(95) dar au fost rar descriși ca fiind responsabili de dezvoltarea AH.

## **2.6 Hemoragia alveolară secundară transplantului de celule stem hematopoietice, de măduvă osoasă sau transplantului de organe solide**

AH la pacienții posttransplant de celule stem este o complicație noninfecțioasă cu mecanism fiziopatologic neclar observată la debutul perioadei post-transplant, care are loc cu o frecvență de aproximativ 5% .

În anumite situații, hemoragia alveolară ar putea fi o manifestare a bolii greșă contra gazdă sau un eveniment asociat scaderii imunității(97).

Capilarita pulmonară ca formă de respingere a transplantului pulmonar acut a fost descrisă pentru prima dată la cinci pacienți în 1998. De atunci, mecanismul rejetului asociat cu AH a fost studiat în continuare.

Complicațiile pulmonare se dezvoltă la 30% până la 60% din toți pacienții cu transplant de măduvă osoasă și la jumătate dintre pacienții cu transplant alogen de măduvă osoasă(104) și sunt cauza decesului cu până la 60%.

Factorii de risc pentru dezvoltarea AH la pacienții cu transplant de măduvă osoasă includ vârsta mai înaintată, doza de radiație corporală totală, regimurile de tratament mieloablative și boala severă greșă contra gazdă(99).

Patogeneza AH la pacienții cu transplant de măduvă osoasă nu a fost încă stabilită în mod clar, dar s-a sugerat că leziunile tisulare, inflamația și eliberarea citokinelor asociate joacă roluri importante.

## **2.7 Hemoragia alveolară secundară neoplaziilor**

Hemoragia alveolară difuză cauzată de infiltrarea neoplazică difuză în vasele pulmonare și / sau parenchimul pulmonar este extrem de rară și este aproape limitată la neoplaziile hematologice și neoplasmele vasoformative, cum ar fi angiosarcomul(106).

*Angiosarcomul* apare atât la pacienții post radioterapie, cât și la pacienții cu mastectomie postradioterapie, cu limfedem ipsilateral al extremităților superioare.

Angiosarcomul pulmonar primar, este o tumoră rară care se prezintă de obicei ca o masă hilară lobulată, a fost descrisă ca fiind o cauză a hemoragiei alveolare.

Într-un raport de caz, un pacient prezintă o cauză rară de AH letală: angiosarcom cardiac primar cu metastaze pulmonare(108).

*Coriocarcinomul primar pulmonar* este un neoplasm extrem de rar mai ales forma combinată de coriocarcinom cu un alt tip de carcinom și au fost raportate doar aproximativ 20 de cazuri în literatura.

A fost raportat un caz în care hemoragia alveolară evidențiată la examenul anatomopatologic a fost descrisă ca fiind secundară coriocarcinomului pulmonar primar(109).

Recunoașterea timpurie și diagnosticarea precoce a hemoragiei alveolare la pacienții cu *LMA* pot fi dificil de realizat dar conduc la scăderea ratei mortalității asociată cu acest sindrom care poate evolua către exitus.

Infiltrarea leucemică difuză pulmonară poate fi o manifestare a malignității și poate fi confundată cu AH (110) dar analiza lichidului de lavaj bronhioloalveolar confirmă diagnosticul.

Hemoragia pulmonară este o complicație importantă a *sarcomului Kaposi* cu afectare pulmonară (111).

*Carcinomul renal* este cea mai frecventă tumoră renală, un tip de tumoră ale cărei metastaze sângerează ușor și pot produce hemoragie pulmonară.

## **2.8 Hemoragia alveolară idiopatică**

*Hemosideroza pulmonară idiopatică* este o etiologie rar raportată de hemoragie alveolară difuză ce poate conduce în timp la apariția infiltratului pulmonar cronic, progresând către fibroza pulmonară.



### 3. ABORDARE DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ A SINDROMULUI DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ

#### 3.1 Aspecte clinice și de laborator în diagnosticul hemoragiei alveolare

Strategia de diagnostic urmărește stabilirea promptă a etiologiei AH urmată de inițierea rapidă a tratamentului etiologic.

O evaluare rapidă este esențială în AH din cauza riscului de progresie către insuficiență respiratorie acută sau leziuni ale organelor, în special insuficiență renală rapid progresivă.

AH este definită clasic ca fiind o triadă formată din hemoptizie, anemie și infiltrate pulmonare radiologice

Atunci când se suspicionează o posibilă etiologie imună, analizele de sânge trebuie să includă o hemogramă completă, un profil de coagulare și dozarea anticorpilor specifici: c-ANCA sau p-ANCA, anticorpilor anti-proteinază 3 sau anti-mieloperoxidazei, anticorpilor anti-membrană bazală, anticorpilor asociați colagenozelor, inclusiv anticorpii anti-nucleari, anticorpi anti-dublu ADN catenar, factor reumatoid, peptidă anticiclică citrulinată, anti-nucleoproteine și anticorpi anti-fosfolipide.

Există markerii specifici de boală prezenți în sindroamele renale pulmonare care includ anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-GBM) în sindromul Goodpasture și anticorpi anticitoplasma neutrofilica (ANCA) în WG.

Diagnosticul de LES sau sindrom antifosfolipidic poate fi susținut prin dozarea nivelurilor fracțiilor complementare C3 și C4, anticorpilor anti ADN dublu catenar și anticorpilor antifosfolipidici.

Biologic în AH alături de sindromul anemic se întâlnesc frecvent markeri inflamatori crescuți și leucocitoză.

Se impune și evaluarea funcției renale prin determinarea valorilor ureei, creatininei serice și clearance-ul acesteia. Recoltarea sumarului de urină care poate evidenția prezența proteinuriei, hematuriei acestea sugerând o afectare renală.

Având în vedere că patologia cardiacă reprezintă una dintre cauzele importante de AH ecocardiografia este necesară pentru a evalua funcția cardiacă și pentru a identifica prezența insuficienței ventriculare stângi și/sau boală cardiacă valvulară.

Dozarea peptidului natriuretic Nt-pro-BNP poate fi utilă pentru identificarea

insuficienței cardiace, dar valoarea sa de diagnostic este semnificativ scăzută dacă se asociază și fenomene de insuficiența renală(2).

### **3.2 Explorarea funcțională respiratorie în hemoragia alveolară**

Probele funcționale respiratorii pot fi dificil de efectuat la pacienții cu dificultăți de respirație severe. Atunci când este posibil, explorarea funcțională respiratorie arată un defect ventilator restrictiv însoțit de hipoxemie.

Dar aceste probe nu oferă informații specifice legate de etiologia AH se contraindică în cazurile de AH acută.

În AH spirometria poate evidenția o disfuncție ventilatorie restrictivă dacă nu există asociată o altă patologie pulmonară care să producă obstrucție bronșică.

Probele funcționale respiratorii complexe aduc mai multe informații comparativ cu spirometria simplă.

DLCOC face parte din testele funcționale complexe necesare pentru evaluarea funcției pulmonare și își propune să măsoare capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară(118).

O creștere a DLCOC a fost raportată în AH și atribuită creșterii absorbției de monoxid de carbon de către hematiile intraalveolare, motiv pentru care măsurarea DLCOC a fost considerată ca fiind un test util în diagnosticul AH(119).

Testul de mers 6 minute (TM6M) este un test simplu, noninvasiv, ieftin, reproductibil și este frecvent utilizat în practica zilnică pentru evidențierea desaturării la efort.

Aprecierea gradului de desaturare se face cu ajutorul scalei Borg care măsoară gradul de dispnee la începutul și ulterior la sfârșitul testului.

### **3.3 Aspecte imagistice în hemoragia alveolară**

Radiografia toracică în AH prezintă de obicei opacități simetrice bilaterale, dar uneori poate să apară afectare asimetrică sau unilaterală. AH poate apărea ca opacități alveolare de tip „sticlă mată”(GGO), consolidare cu bronhogramă aerică sau noduli multipli care reflectă umplerea acinară.

Apexurile pulmonare și unghiurile costodiafragmatice de obicei nu sunt afectate.

În AH masivă, radiografia toracică prezintă opacități alveolare extinse bilaterale.

În schimb, atunci când AH este ușoară, radiografia toracică poate fi aproape normală.

### **3.4 Bronhoscopia cu lavaj bronhioloalveolar în hemoragia alveolară**

Fibrobronhoscopia optică cu lavaj bronhioloalveolar reprezintă metoda „Gold Standard” pentru diagnosticul AH și este indicată la aproape toți pacienții cu suspiciune de AH. Aceasta are ca scop excluderea unei sângerări de origine bronșică, stabilirea diagnosticului de AH și a unei posibile etiologii infecțioasă sau neoplazică.

LBA este un procedeu bronhoscopic minim invaziv iar efectuarea acestuia joacă un rol în diagnosticul afectării pulmonare parenchimotoase și interstițiale difuze, bolilor infecțioase, neoplaziilor și deasemeni este util în evaluarea activității și prognosticului în anumite patologii pulmonare.

Există o serie de criterii de calitate a LBA:

- Volum instilat 100-200 ml
- Volum recuperat 70% din volumul instilat
- Vitalitate celulară 95-98%
- Număr total de celule  $(10-20) \times 10^6$  / volum total recuperat
- Număr de celule bronsice  $< 5\%$

Aspectul hemoragic macroscopic la probe consecutive pledează pentru diagnosticul de AH iar ulterior pentru a aprecia severitatea hemoragiei se utilizează scorul Golde.

Aspectul macroscopic hemoragic al lichidului LBA, în special cu creșterea cantității de sânge la recoltări succesive, este considerat diagnostic în AH acută.

### **3.5 Efectuarea biopsiei renale și/sau pulmonare în hemoragia alveolară**

Principalele anomalii care justifică efectuarea acesteia în contextul AH sunt: 1) insuficiență renală cu debut recent, 2) hematurie sau 3) proteinurie (0,3 g/24 ore). Când se suspectează un sindrom pulmonar-renal, biopsia renală aduce mai multe informații și e mai puțin invazivă decât biopsia pulmonară.

Scopul biopsiei renale în absența proteinuriei, hematuriei, insuficienței renale și a oricărei caracteristici care sugerează sindromul imun pulmonar-renal este neclar, deși chiar și în astfel de circumstanțe s-au efectuat biopsii renale pentru diagnosticarea ABMA(114).

În această situație, este necesară o reevaluare a funcției renale până la decizia de a efectua biopsie renală.

*Biopsia pulmonară* este indicată rar în AH, în special pentru că metoda „Gold Standard” de diagnosticare a AH o reprezintă bronhoscopia cu lavaj bronhioloalveolar și în

plus biopsia pulmonară nu oferă în mod consecvent informații etiologice specifice.

Doar suspiciunea de GPA ar putea fi o indicație de diagnostic prin biopsie pulmonară atunci când se evidențiază leziuni granulomatoase sau microabcese cu polimorfonucleare, dar această suspiciune poate fi confirmată prin dozarea anticorpilor ANCA sau biopsie nazală sau renală.

### **3.6 Principii de tratament în hemoragia alveolară**

Tratamentul se efectuează în funcție de etiologia sindromului hemoragic alveolar.

Insuficiența respiratorie acută trebuie rapid corectată cu oxigenoterapie și dacă aceasta este refractară se impune intubație oro-traheală cu ventilație mecanică.

Tulburările de coagulare trebuie corectate(2).

În cazuri izolate administrarea factorului VII de coagulare activat recombinant a fost raportată a fi benefică (137) dar necesită o evaluare suplimentară în contextul unei AH amenințătoare de viață.

În cazul AH de cauză nonimună trebuie tratată în conformitate cu mecanismele fiziopatologice implicate.

Tratamentul farmacologic al insuficienței cardiace în situația în care AH este secundară patologiei cardiace, terapia cu antibiotice dacă se confirmă o etiologie infecțioasă sau dacă AH este secundară unui medicament se sisteză tratamentul respectiv.

A fost sugerată sistarea temporară a tratamentului anticoagulant și/sau antiagregant plachetar la pacienții cu AH secundară insuficienței cardiace stânga(136).

În AH de cauză imună, tratamentul constă în administrarea promptă de corticosteroizi, agenți imunosupresori și în cazuri selectate este indicată plasmafereză(138).

### **3.7 Evoluție și prognostic în hemoragia alveolară**

Prognosticul în AH este dependent de boala de bază și prin urmare, foarte variabil.

În faza acută a AH, principalul factor de prognostic este prezența insuficienței respiratorii. Într-o serie de cazuri, mortalitatea datorată hipoxemiei refractare a fost de 21%.

Pacienții cu AH de origine imună sau nedeterminată au avut o supraviețuire mai bună decât cei cu AH datorită coagulopatiei sau sepsisului (82% față de 22%) (1).

În AMP cu AH, mortalitatea pe termen scurt este de aproximativ 25%.

În ABMA, AH cu evoluție gravă către exitus apare în 7-10% din cazuri (135),(136).

Rata mortalității AH secundară LES este mai crescută comparativ cu alte boli

autoimune, cu o valoare medie de 40%.

De obicei evoluția finală către deces se produce prin hipoxemie refractară și suprapunerea complicațiilor infecțioase sau a disfuncției multiple de organe.

### **3.8 Concluzii**

*În concluzie* AH cuprinde un spectru larg de cauze, severitate și manifestări extrapulmonare asociate. Acestea necesită investigații rapide și amănunțite și decizii terapeutice prompte, care constituie o provocare pentru clinician.

# I. PARTEA SPECIALĂ

## II.4 IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Sindromul de hemoragie alveolară este o afecțiune gravă, cu potențial fatal având o etiologie extrem de variată.

Identificarea rapidă a etiologiei AH este esențială pentru inițierea unui tratament adecvat și prevenirea insuficienței respiratorii acute ce se poate solda cu deces, motiv pentru care se impune o serie de investigații și decizii terapeutice prompte care constituie o provocare pentru clinician.

Obiectivele generale ale acestui studiu sunt:

- Stabilirea unor elemente de predictibilitate ale prezenței și a etiologiei AH
- Evaluarea situațiilor în care prezența AH a constituit o surpriză diagnostică
- Realizarea unor colerații statistice între prezența și gradul de severitate AH cu diverși parametri demografici, biologici, imagistici
- Evaluarea impactului prezenței AH asupra funcției pulmonare
- Caracteristici AH în fiecare tip de patologie principală
- Determinarea unor posibile corelații statistice între tipul de alveolită și diverși parametri biologici, radiologici și funcționali respiratori
- Influența tipului de alveolită și a severității AH asupra variabilelor spirometrice

## II.5 METODOLOGIA CERCETĂRII

În vederea realizării obiectivelor propuse s-a efectuat un studiu retrospectiv, observațional, nerandomizat pe un lot de 71 de pacienți diagnosticați cu sindrom de hemoragie alveolară, internați în secția Pneumologie IV din cadrul Institutului Național de Pneumologie „Marius Nasta” București, România, în perioada iunie 2010 - februarie 2019.

### Culegerea datelor și definirea parametrilor:

- Sursa informativă a fost constituită din buletinul de lavaj bronhioloalveolar care confirmă diagnosticul de hemoragie alveolară și ulterior din foaia de

observație a pacienților.

- Accesul la foile de observație s-a realizat cu acordul comisiei de etică a Institutului Național de Pneumologie „Marius Nasta” (numărul de înregistrare 849 / 15.01.2018) și s-a bazat pe consimțământul semnat de fiecare pacient la internare. Acesta stipula acordul pacientului de a permite folosirea informațiilor medicale în scopuri didactice.

*Criteria de includere pacienți în studiu:*

- ✓ Pacienți diagnosticați cu AH prin fibrobronhoscopie cu lavaj bronhioloalveolar
- ✓ Pacienți care au semnat consimțământul informat atașat în foaia de observație
- ✓ Pacienți evaluați biologic (hemogramă, coagulogramă, profil inflamator, uree, creatinină), radiologic și funcțional respirator.
- ✓ Pacienți la care AH a fost diagnosticată pentru prima dată

*Criteria de excludere pacienți din studiu:*

- ✓ pacienți cu informații medicale incomplete în foaia de observație;
- ✓ pacienții care nu au semnat un consimțământ informat.
- ✓ pacienți diagnosticați cu AH prin alte metode decât bronhoscopia cu lavaj bronhioloalveolar
- ✓ pacienți la care din motive obiective nu s-a putut realiza o evaluare imagistică (minim o radiografie de torace) sau funcțională respiratorie (minim o spirometrie simplă)
- ✓ pacienți care vin la reevaluare pneumologică pentru patologii asociate cu AH cunoscută

*Din F.O au fost extrase următoarele informații:* date antropometrice, expunerea profesională, tabagism, APP ,tratamentului cronic la domiciliu, simptome, debut, stare generala la internare, modificari examen obiectiv, biologic, evaluare functionala respiratorie, date din buletinul de lavaj.

Am grupat pacienții în 4 categorii de patologii principale în contextul carora s-ar fi putut produce hemoragia alveolară.

- Patologie pulmonară (n=23)
- Patologie imună/autoimună (vasculite pulmonare)(n=20)
- Patologie cardio-vasculară (n=12)
- Patologie neoplazică (n=16)

## **Analiză statistică**

În vederea atingerii obiectivelor studiului prezent și susținerea rezultatelor am utilizat softul statistic SPSS 22 pentru Windows.

Teste utilizate: testul de normalitate Shapiro-Wilk, Testul Chi pătrat, testul ANOVA, testul PostHoc Bonferroni, testul Mann-Whitney și Kruskal-Wallis, testul de corelație Spearman

Descrierea variabelor calitative s-a realizat prin cuantificarea numerică a acestora și calculul frecvenței și ponderii, în cazul parametrilor demografici (sex, tabagism, HTA, afectare cardiovasculară, DZ, insuficiență renală, grad de severitate, tip de alveolită).

Pentru variabilele cantitative (vârstă, parametrii biologici serici și din lichidul de lavaj, parametrii spirometrici) s-a descris minimul, maximul, media, abaterea standard, mediana și modulul.

Reprezentarea grafică s-a realizat cu ajutorul graficelor de tip Pie, Column, Histogram, Box Plots.



## **6. REZULTATE**

### **6.1 ANALIZA DESCRIPTIVĂ A LOTULUI DE PACIENȚI**

Principalele caracteristici ale lotului de pacienti:

- 59,15% sunt bărbați și 40.85% femei.
- vârsta medie a pacienților 57.92 ani (min. 27, max 81)
- 40% dintre pacienți erau fosti fumători , 26,09% cu tabagism activ
- 28,2 % dintre pacienti au avut expunere profesionala la noxe respiratorii
- 78,87% debut cronic al simptomelor
- 54,93% cu stare generala buna la internare
- dispneea (78.9%) , fatigabilitate (6)2% , tuse seacă (56.3%)
- 69% cu raluri pulmonare la auscultatie
- 42,25% aspect macroscopic sanguin al LBA
- 53.52% cu hemoragie alveolara moderata
- 47.89 % cu alveolita neutrofilica

### **6.2 CORELAȚII STATISTICE ÎNTRE TIPUL DE PATOLOGIE PRINCIPALĂ ȘI DIVERȘI PARAMETRI MĂSURAȚI**

Se observă că există o pondere mai mare pentru sexul masculin prezentă în toate tipurile de patologii dar fără semnificație statistică.

Valoarea medie a SaO<sub>2</sub> este peste 90% în toate tipurile de patologii iar valoarea medie a AV este raportată ca fiind > 80 bpm în toate categoriile.

Se observă că valoarea medie cea mai mică a SaO<sub>2</sub> și a AV se întâlnește la pacienții cu patologie cardio-vasculară.

La pacienții cu patologie pulmonară cea mai frecventă descriere radiologică a fost cea de condensare pulmonară.

În cazul patologiei vasculitice se descriu radiologic în procente egale prezența de infiltrate pulmonare (30%) și opacități pulmonare (30%).

La pacienții neoplazici aspectul radiologic în ordinea frecvenței este de condensare pulmonară, opacitate pulmonară sau nodul pulmonar.

În afectarea cardio-vasculară se descrie cel mai des prezența de condensare pulmonară sau infiltrate pulmonare.

Cea mai scăzută valoare medie a Hb și Ht se observă în patologia vasculitică (10.93mg/dl respectiv 34.94) comparativ cu celelalte patologii în care valoarea medie a Hb este >12 mg/dl.

De asemeni se evidențiază valoarea medie cea mai crescută a ureei și creatininei în patologia vasculitică.

În toate tipurile de patologii se observă un MEF50 la limita inferioară a normalului exceptând patologia neoplazică unde MEF50 are o valoare medie peste 100%.

Cea mai mică valoare medie a IT și a MEF50 este raportată în patologia vasculitică. În rest valorile medii ale CVF și VEMS s-au menținut peste 70% în toate tipurile de patologii.

Vârsta medie depășește 50 de ani în toate tipurile de patologii iar cea mai mare a fost observată în categoria pacienților neoplazici (63.8 ani).

La efectuarea LBA valoarea medie a volumului de lichid instilat a fost peste 100 ml în toate tipurile de patologii iar recuperarea cea mai bună s-a observat în patologia cardio-vasculară.

Valoarea medie cea mai mare a numărului total de celule descris pe buletinul de lavaj a fost în cazul pacienților cu patologie cardiovasculară (11.1) cu o vitalitate medie de 62.33 urmată de cei din categoria neoplazică cu valoare medie a numărului total de celule de 9.4 și cu o medie a vitalității de 68.21.

Valoarea medie cea mai mare a macrofagelor a fost raportată în cazul patologiei cardio-vasculare (81.1), a neutrofilelor în patologia vasculitică (18.7) și a limfocitelor în patologia neoplazică (14.8).

Se observă că diferența semnificativă statistic între valorile medii ale hemoglobinei (Hb) este susținută prin diferența acestei variabile între patologia pulmonară și cea cu substrat imun (vasculitică) cu o diferență medie de 2.2 unitați ( $p=0.032$ ) și între vasculită și patologia cardiovasculară cu 2.6 unitați ( $p=0.046$ ).

Valoarea hematocritului (Ht) este crescută la cei cu patologie pulmonară în medie cu 8 unități comparativ cu cei cu afectare vasculitică ( $p=0.026$ ).

Creatinina serică prezintă în medie valori scăzute la pacienții cu patologie pulmonară comparativ cu cei cu patologie vasculitică ( $p=0.055$ ), în unele dintre aceste cazuri fiind prezentă și afectarea renală evidențiată biologic prin sindrom de retenție azotată (uree, creatinină cu valori crescute).

Aspectul macroscopic opalescent al lichidului de LBA prezintă însă o pondere semnificativ mai crescută (50%) la pacienții cu afectare cardiovasculară comparativ cu restul patologiilor. Diferența a fost semnificativă statistic ( $\chi^2=16.9$  df9,  $p=0.049$ ). Raportul de șanse ca aspectul opalescent să fie mai des întâlnit versus aspect hemoragic la pacienții cu patologie cardiovasculară a fost de 16.5 ori mai mare ( $p=0.057$ ).

În patologia vasculitică cel mai frecvent tip de alveolită întâlnit este alveolita neutrofilică (60% din cazuri).

Alveolita limfocitară este prezentă în cazul a 6 pacienți neoplazici (37.5%) și 6 pacienți cu patologie pulmonară (26.1%).

Aspectul citologic normal al LBA cu predominanța macrofagelor este cel mai des evidențiat la pacienții cu patologie pulmonară (30.4%).

Procent mai mare al pacienților cu patologie neoplazică sau cardiovasculară (37.5% , 41.7%) care asociază hemoragie alveolară severă versus pacienții cu patologie pulmonară (4.3%), diferența semnificativă statistic ( $\chi^2=10.9$ , df6,  $p=0.49$ ) cu un raport de șanse de 12 ori mai mare.

Dintre pacienții cu diagnostic final de patologie cardio-vasculară (12 în total), jumătate au avut AH moderată și doar 1 pacient AH ușoară.

Din lotul de pacienți incluși în studiu, 55% dintre pacienții cu patologie vasculitică sunt nefumători, din categoria de pacienți neoplazici 62,5% sunt fosti fumători, iar dintre cei cu patologie cardio-vasculară se observă procente egale pentru fiecare categorie fumători, fosti-fumători și nefumători (33.3%) (Tab.6.21).

La momentul diagnosticării cu AH se aflau în tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar 70% dintre pacienții cu patologie pulmonară și 83.3% dintre cei cu patologie cardio-vasculară.

Ponderea pacienților care acuzau tuse seacă la momentul internării a fost semnificativ mai mare la pacienții cu patologie pulmonară non-imună sau imună (vasculitică) (60.9%, 75%) versus pacienții cu patologie neoplazică sau cardiovasculară

(37.5%, 41.7%) ( $\chi^2=6.3$ , df3, p=0.54). Raportul de șanse este de 6.5 ori mai mare semnificativ statistic (p=0.048).

Pentru celelalte simptome nu s-au obținut corelații semnificativ statistice.

Din punct de vedere al debutului simptomelor se observă că în toate tipurile de patologie majoritatea pacienților au descris un debut cronic, cu agravarea progresivă a simptomatologiei în timp.

Starea generală la internare a pacienților a fost bună în cazul tuturor patologiilor mai puțin la cei cu patologie cardio-vasculară unde 58.3% dintre pacienții incluși în această categorie s-au prezentat cu stare generală mediocră

Se observă că starea generală alterată înca de la internare a fost rar raportată pentru toate tipurile de patologie.

Se observă un procent crescut al pacienților cu sindrom anemic în patologia imună (vasculite cu afectare pulmonară) versus celelalte patologii (80% vs 50-58%).

Asocierea anemiei cu patologia imună (vasculitică) este semnificativă statistic ( $\chi^2=9$ , df3, p=0.028) cu un raport de șanse de 9.5 ori mai mare (p=0.023) (Tab.6.30).

Procentul pacienților cu afectare extrapulmonară a fost mai mare la pacienții cu patologie pulmonară imună (vasculite pulmonare) 58.8% versus 33% la pacienții cu alte patologii. Asocierea a fost confirmată statistic ( $\chi^2=6.5$ , df3, p=0.056) cu un raport de șanse de 6.8 (p=0.056).

În cadrul acestui studiu s-a apreciat statusul funcțional respirator la fiecare categorie de pacienți. Toți pacienții incluși au efectuat probe respiratorii complexe. S-au măsurat factorul de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară și constanta de transfer.

S-a observat că în cazul pacienților cu patologie pulmonară cunoscută valoarea DLCOc a fost normală în 17,4% din cazuri, scăzută ușor în 34,8% din cazuri, scăzută moderat în 17,4% din cazuri și scăzută sever în 30,4% din cazuri.

În cazul pacienților cu patologie imună (vasculită) valoarea DLCO a fost scăzută ușor în 30% din cazuri și scăzută sever în 35% din cazuri.

Pentru pacienții cu afectare cardio-vasculară se observă procente egale pentru DLCO normal și scăzută ușor și 33.3% din pacienți având o scădere severă a valorii DLCOc.

Din categoria pacienților neoplazici se observă procente egale pentru valoarea DLCO normală și scăzută sever (25%) (Tab.6.33)

Scăderea constantei de transfer se observă la 31 de pacienți din cei 71 incluși în studiu. Cel mai frecvent întâlnită la pacienții cu patologie pulmonară și cu substrat imun

(vasculită) 43,5% respectiv 40% urmată la diferențe mici de pacienții neoplazici și cei cu afectare cardio-vasculară.

Deasemeni s-au notat și parametrii mășurați la testul de mers 6 minute pentru a aprecia gradul de desaturare la efort.

### **6.3 CORELAȚII STATISTICE ÎNTRE TIPUL DE ALVEOLITĂ ȘI DIVERSE VARIABILE MĂSURATE**

Se observă că există o pondere mai mare a tuturor tipurilor de alveolită pentru sexul masculin.

Se observă că în cazul pacienților cu alveolită neutrofilică vârsta medie a fost cea mai mare (60.44) cu un minim de 28 ani și maxim de 79 ani.

Vârsta medie pentru pacienții cu alveolită limfocitară a fost 56.63 ani urmată de cei cu citologie normală a LBA cu predominanța macrofagelor cu o medie de 54.50 ani.

Se observă o pondere foarte redusă a aspectului radiografic de opacitate pulmonară la pacienții cu citologie normală a LBA cu predominanța macrofagelor (5%) versus alte tipuri de alveolită.

Datorită numărului redus de pacienți nu s-a putut obține o asociere semnificativă statistic ( $p=0.112$ ), însă raportul de șanse a fost de 14 ori mai mare în favoarea acesteia ( $p=0.023$ ).

Triada clinică formată din hemoptizie, anemie și infiltrate radiologic este cel mai bine reprezentată în cazul pacienților cu alveolită neutrofilică.

Aspectul macroscopic sanguin al lichidului de LBA se asociază cu alveolita de tip neutrofilic (64.5%) versus aspectul brun sau opalescent întâlnit în proporție redusă în acest tip de alveolită. Asocierea a fost semnificativă statistic ( $\chi^2=9.7$ ,  $df=2$ ,  $p=0.007$ ) cu un raport de șanse de 10 ori mai mare.

Alveolita neutrofilică se poate asocia cu prezența unei proporții crescute a eritrofagelor. Deși asocierea nu este susținută statistic ( $p=0.054$ ), raportul de șanse indică o valoare de 7.9.

Reținem o pondere mai mare a hemoragiei alveolare moderată și severă în LBA cu citologie normală dar cu predominanța macrofagelor (88.8%) versus celelalte tipuri cu 76.4% în alveolita neutrofilică și 68.4% în cazul celei limfocitare.

Deși nu atinge gradul de semnificație statistică, în LBA cu citologie normală dar cu predominanța macrofagelor analiza de simetrie Kendall's Tau  $p=0.048$   $\tau=0.191$ , raportul de șanse indică o valoare de 3.4 ori mai mare ca acest aspect să fie asociat cu hemoragie alveolară formă moderat severă față de celelalte tipuri de alveolită.

În hemoragia alveolară severă cel mai frecvent se întâlnește un aspect LBA cu citologie normală dar cu predominanța macrofagelor (33.33%).

Hemoptizia și durerea toracică sunt întâlnite cel mai frecvent la pacienții cu alveolită neutrofilică (32.4% respectiv 20.6%).

Se observă că dispneea este cel mai frecvent simptom pentru toate tipurile de alveolită urmată de fatigabilitate.

Prezența tusei a fost raportată într-o proporție de doar 44% în alveolita neutrofilică, 63.2% în cazul celei limfocitare și într-o proporție crescută de 72.2% în cazul pacienților cu aspect citologic normal al LBA cu predominanța macrofagelor.

Deși diferența de proporții nu este însoțită de semnificație statistică, se observă o asociere lineară ( $p=0.044$ ) între prezența tusei și tipul de alveolită. În concluzie alveolita neutrofilică este cea cu impact biologic mai crescut.

CVF prezintă valoare medie crescută la pacienții cu alveolită neutrofilică ( $84\pm 3.2$ ) versus pacienții cu alveolită limfocitară și cei cu aspect citologic normal al LBA cu predominanța macrofagelor cu valori medii asemănătoare ( $75.3\pm 4.8$  și  $71.8\pm 4.2$ ). Diferența de medii a fost mai mare cu 12 unitați la cei cu CVF neutrofilică ( $p=0.048$ ). Pentru restul variabilelor nu s-au obținut diferențe semnificative statistice.

Se observă că DLCO este scăzut sever la majoritatea pacienților cu alveolită neutrofilică (35.3%) inclusi în studiu. În cazul alveolitei limfocitare se observă un DLCO scăzut sever la 31.6% dintre pacienți și procente egale pentru DLCO normal (21.1% dintre pacienți) și scăzut moderat (21.1% dintre pacienți). La pacienții cu aspect citologic normal al LBA cu predominanța macrofagelor cel mai des este raportat un DLCO scăzut ușor (33.3%) urmat de DLCO scăzut moderat (27.8%).

Constanta de transfer este normală la majoritatea pacienților cu alveolită neutrofilică și la jumătate dintre cei cu aspect citologic normal al LBA cu predominanța macrofagelor. O valoare scăzută a KCO se observă la 32.4% dintre pacienții cu alveolită neutrofilică și la 57,9% dintre cei cu alveolită limfocitară.

Volumul de lichid recuperat în cursul efectuării lavajului bronhioloalveolar prezintă o valoare medie de 55.9+/-4.7 în alveolita neurofilică, 62.84+/-4.7 în alveolita limfocitară și 74.17+/-4.5 în cazul pacienților cu aspect citologic normal al LBA cu predominanța macrofagelor.

Valoarea medie a volumului recuperat este în medie cu 18.2 unități mai mare la pacienții cu aspect citologic normal al LBA cu predominanța macrofagelor versus pacienții cu alveolită neutrofilică (F=3.4 df2, p=0.03).

La pacienții cu aspect citologic normal al LBA cu predominanța macrofagelor și la cei cu alveolită limfocitară nu s-au obținut diferențe semnificative statistice.

Numărul total de celule prezintă de asemeni o valoare medie mai mare cu circa 3.1 unități la pacienții cu aspect citologic normal al LBA cu predominanța macrofagelor versus pacienții cu alveolită neutrofilică (F=3.2, df2, p=0.045).

Analiza de corelație non parametrică Spearman, indică un nivel slab de corelație  $r_s=0.225$  (p=0.050). Astfel nivelul macrofagelor este crescut la pacienții cu citologie normală a LBA. Nivelul de granulocite neutrofile înregistrează un nivel redus de corelație fiind la limita semnificației statistice ( $r_s=-0.214$ , p=0.052) cu alveolita de tip neutrofilic.

#### **6.4 CORELAȚII STATISTICE ÎNTRE GRADUL DE SEVERITATE A AH ȘI DIVERȘI PARAMETRI MĂSURAȚI**

Se obține o pondere mai mare a sexului masculin pentru formele moderat severe versus sexul feminin însă fără diferențe semnificative statistice. (p=0.67).

Se observă că în AH moderată sunt raportate cele mai multe cazuri de pacienți foști fumători (15), nefumători (13) iar cu tabagism activ (10).

De asemeni s-a observat o ușoară creștere a ponderii pacienților cu expunere profesională la noxe respiratorii în hemoragiile alveolare moderat severe (36.8 și 23.5% versus 12.5% în cazul hemoragiilor alveolare ușoare), însă fără diferența semnificativă statistic (p=0.171).

Se observă că prezența durerii toracice se asociază cu o formă ușoară de hemoragie alveolară în proporție de 25% versus formele de hemoragie alveolară moderat – severe (18.4% și 11.8%) , asocierea nu a fost însă semnificativă statistic (p=0.617). Prezența fatigabilității și a dispneei nu se asociază cu gradul de severitate a sindromului de hemoragie alveolară.

Debut cronic al simptomatologiei este observat cel mai des la pacienții cu AH moderată urmat de AH severă și AH ușoară.

Starea generală la internare a fost bună la 75% dintre pacienții cu AH ușoară și 50% dintre pacienții cu AH moderată. Doar 4 pacienți cu AH moderată au prezentat stare generală alterată la internare.

Se observă că prezența ralurilor pulmonare înregistrează o pondere ușor mai mare la pacienții cu forme moderat severe de hemoragie alveolară (31.5% și respectiv 35%) versus pacienții cu forme ușoare (25%). Din cauza numărului redus de subiecți înrolați în studiu asocierea nu a fost semnificativă statistic.

Se observă o pondere mai mare a modificărilor radiologice de tip infiltrate pulmonare înregistrată în cazul hemoragiei alveolare severe (29.4%).

Modificări radiologice de tip opacitate și condensare pulmonară sunt întâlnite în formele ușoare de hemoragie alveolară cu o pondere de 31.3% și respective 37.5%, diferența fiind însă fără semnificație statistică ( $p=0.85$ )(tab.6.63).

Observăm o asociere a anemiei cu formele severe de hemoragie alveolară. Lipsa sindromului anemic prezintă o pondere mai mare în formele ușoare și moderate de hemoragie alveolară comparativ cu forma severă a acesteia (31.3% și 47.4% vs 17.6%), asociere la limita semnificației statistice ( $p=0.074$ ).

Raportul de șanse indică o valoare de 4.987 mai mare a asocierii absenței anemiei cu stadiul ușor și moderat de hemoragie alveolară (0.05).

Triada formată din hemoptizie, anemie, infiltrate pulmonare radiologic este cel mai bine reprezentată în categoria pacienților cu AH moderată.

Numărul redus de pacienți incluși în studiu din cauza rarității sindromului de hemoragie alveolară nu a permis obținerea unei asocieri semnificative statistic între gradul de severitate a acesteia și modificarea factorului de transfer gazos (DLCOc).

Gruparea pe scale de severitate a afectării DLCOc (valoare normală /scăzută ușor/scăzută moderat/scăzută sever) cât și a severității hemoragiei alveolare a permis identificarea unei ponderi mai mari a DLCOc normal sau scăzut ușor în hemoragia alveolară ușoară versus DLCOc scăzut moderat-sever (55.6% versus 44.4%). Această asociere însă nu se întâlnește în forma moderat severă a hemorgiei alveolare, unde procentele sunt asemănătoare fără diferențe semnificative statistic. ( $p=0.568$ ).



Analiza de corelație non parametrică între gradul de desaturare la efort apreciat cu ajutorul testului de mers 6 minute și gradele de severitate a hemoragiei alveolare nu a permis identificarea unei legături cu semnificație statistică între variabile.

Din analiza variabilelor spirometrice se observă că media valorilor MEF50 în hemoragia alveolară moderat severă este mai mare versus în hemoragia alveolară ușoară. S-a obținut o corelație statistică slab pozitivă ( $r_s=0.248$ ,  $p=0.048$ ).

Deasemeni se observă o valoare IT în medie mai mare la pacienții cu AH moderată și severă comparativ cu AH ușoară. S-a obținut astfel o corelație statistică slab pozitivă ( $r_s=0.239$ ,  $p=0.047$ ).

## **6.5 ANALIZA VARIABILELOR SPIROMETRICE ÎN FUNCȚIE DE SEVERITATEA AH ȘI TIPUL DE ALVEOLITĂ**

În cazul grupului de pacienți cu alveolită neutrofilică, media val CVF este mai mare indiferent de gradul de severitate al AH comparativ cu pacienții cu alte tipuri de alveolită.

Chiar dacă valoarea medie a VEMS pentru AH ușoară nu variază la pacienții cu alveolită neutrofilică comparativ cu celelalte tipuri de alveolită, pentru AH moderat-sever observăm valori medii mai mari.

Valorile medii ale MEF50 la pacienții cu alveolită neutrofilică sunt semnificativ mai reduse față de alte tipuri de alveolită, în timp ce în AH severă aceasta diferență dispăre.

Aplicarea analizei de variant Anova a identificat o diferență semnificativă pentru formele ușoare și moderată ( $F=3.2$  df1,  $p=0.64$  pentru AH formă ușoară și  $F=2.6$  df1,  $p=0.05$  pentru AH forma moderată )

Similar valorii MEF50 și pentru valoarea IT se menține aceeași tendință de scădere în cazul formelor ușor moderate comparativ cu celelalte tipuri de alveolită ( $F=2$ , df1,  $p=0.056$ ,  $F=2.2$ , df1  $p=0.062$ ), însă în stadiul sever nu se mai observă diferențe semnificative statistic ( $p=0.8$ ).

În cazul alveolitei limfocitare nu am obținut însă nici o diferență semnificativă chiar dacă ea se desprinde în grafice. Din cauza numărului redus de cazuri nu se poate obține semnificație statistică.

În prezentul studiu a fost inclus un singur pacient cu AH formă ușoară și citologie normală a LBA cu predominanța macrofagelor astfel că nu se poate face analiză statistică pentru această asocieră.

Pentru AH moderată și severă la pacienții cu citologie normală a LBA cu predominanța macrofagelor comparativ cu alte tipuri de alveolită se observă ponderi mai reduse ale valorilor medii MEF50 însă fără semnificație statistică.

## II. DISCUȚII

Sindromul de hemoragie alveolară reprezintă o complicație rară cu potențial fatal cu o etiologie foarte variată. În mod obișnuit acesta se prezintă ca o triadă clinică alcătuită din prezența hemoptiziei, a sindromului anemic și radiologic cu infiltrate pulmonare bilaterale.

Într-un studiu efectuat pe o cohortă de 112 pacienți spitalizați și diagnosticați cu AH (3) s-a constatat prezența triadei clinice a AH la momentul internării la doar la 34% dintre pacienți.

Un aspect important este că la momentul includerii în studiu 50% dintre pacienți urmau tratament anticoagulant și/sau antiagregant plachetar. Este cunoscut și documentat în literatura de specialitate faptul că acest tip de medicație poate avea ca și reacții adverse rare apariția hemoragiei alveolare(146)(147)(148).

În acest studiu la momentul diagnosticării cu AH se aflau în tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar 83.3% dintre cei cu patologie cardio-vasculară.

Dintre pacienții incluși în acest studiu 40.58% sunt foști fumători și 26.09% sunt cu tabagism activ. Într-o serie de cazuri de 51 de pacienți diagnosticați cu glomerulonefrită și ABMA s-a evidențiat o asocieră clară (100%) între fumat și probabilitatea apariției AH, fumatul trebuie privit ca un factor de risc pentru dezvoltare AH în acest context.(149).

În acest studiu prezența sindromului inflamator se observă la 37% dintre pacienți și este cel mai des raportată în cazul pacienților cu patologie vasculitică și cu alveolită neutrofilică (19 pacienți), urmată de cea limfocitară (11 pacienți) și macrofagică (7 pacienți).

În vasculita activă se așteaptă o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor și o valoare crescută a proteinei C reactive, dar totuși aceste constatări nu sunt specifice(6).

Deasemeni sindromul anemic definit ca valoare a Hb < 12 mg/dl este raportat la 39% dintre pacienții incluși în studiu. Observăm o asocieră a anemiei cu formele severe de hemoragie alveolară. Lipsa sindromului anemic prezintă o pondere mai mare în formele ușoare și moderate de hemoragie alveolară comparativ cu forma severă a acesteia, asocieră la limita semnificației statistice.

Valoarea hematocritului(Ht) este crescută la cei cu patologie pulmonară în medie cu 8 unități comparativ cu cei cu afectare vasculitică ( $p=0.026$ ), cel mai probabil datorită faptului că majoritatea pacienților cu patologie pulmonară asociază și BPOC, unii fiind cu tabagism activ și hemoconcentrație secundară.

Într-un studiu (151) care a comparat mortalitatea între pacienții cu SLE-AH și pacienții cu SLE non-AH, s-a observat ca la pacienții cu LES cu infiltrare pulmonară acută difuză, evaluarea AH este necesară atunci când pacienții au un nivel scăzut de hemoglobină și simptome de hipoxie.

În acest studiu din totalul de 71 de pacienți, 58 au avut semne și simptome de afectare extrapulmonară, cea mai frecventă fiind afectarea renală obiectivată prin prezența sindromului de retenție azotată, a proteinuriei și a hematuriei.

Procentul pacienților cu afectare extrapulmonară a fost mai mare la pacienții cu patologie pulmonară imună (vasculite pulmonare) 58.8% versus 33% la pacienții cu alte patologii. Asocierea fiind confirmată statistic.

Este raportat des în literatură faptul că proteinuria și hematuria microscopică sunt descoperiri precoce frecvente în WG și MPA(6).

Deasemeni au fost raportate cazuri de asocieri între prezența trombocitopeniei și a hemoragiei alveolare la pacienții imunocompromisi și s-au observat valori ridicate sau intermediare pentru HS mai des la pacienții cu un nivel scăzut decât la cei cu un număr normal de trombocite(65) comparativ cu acest studiu în care numărul trombocitelor nu s-a corelat cu prezența și gradul de severitate al AH.

Într-un studiu retrospectiv(4) efectuat pe o cohortă de 24 de pacienți cu AH s-a observat la toți pacienții incluși *aspect radiologic* de infiltrate pulmonare bilaterale comparativ cu studiul prezent unde acest aspect a fost descris la doar 25 % dintre pacienții înrolați cu ponderea cea mai mare a aspectului radiologic de infiltrate pulmonare difuze la pacienții cu AH formă severă (29.4%).

La pacienții cu alveolită limfocitară s-au evidențiat modificări de tip “GGO” la 10 din 11 pacienți și la un singur pacient s-a observat aspect de consolidare pulmonară(152), comparativ cu studiul prezent în care la 7 din cei 19 pacienți cu alveolită limfocitară modificările radiologice sunt de tip opacități pulmonare și la 5 dintre aceștia este descrisă prezența de condensare pulmonară.

Într-un studiu care evaluează relația dintre caracteristicile bolii clinice, funcția pulmonară și modificările HRCT întâlnite la pacienți cu granulomatoza Wegener, la 5

ani după diagnostic, se observă că o treime dintre aceștia au avut rezultate modificate la spirometria simplă constând într-o valoare scăzută a FEV1.

În acest studiu s-a observat că media valorilor MEF50 și a IT în hemoragia alveolară moderat severă este mai mare versus în hemoragia alveolară ușoară. Corelațiile obținute fiind semnificative statistic. Pentru celalalte variabile măsurate la spirometria simplă (FVC, FEV1) nu s-au obținut corelații semnificativ statistice.

O creștere a valorii prezise a DLCOc a fost raportată în boli asociate cu AH, fiind secundară creșterii absorbției de monoxid de carbon de către hematiile intraalveolare.

În acest studiu datorită numărului redus de pacienți incluși din cauza rarității sindromului de hemoragie alveolară nu s-a permis obținerea unei asocieri semnificative statistic între gradul de severitate a acesteia și modificarea factorului de transfer gazos (DLCOc). Dar, gruparea pe scale de severitate a afectării DLCOc (valoare normală /scăzută ușor/scăzută moderat/scăzută sever) cât și a severității hemoragiei alveolare a permis identificarea unei ponderi mai mari a DLCOc normal sau scăzut ușor în hemoragia alveolară ușoară versus DLCOc scăzut moderat-sever (55.6% versus 44.4%). Această asociere însă nu se întâlnește în forma moderat severă a hemoragiei alveolare, unde procentele sunt asemănătoare fără diferențe semnificative statistic.

Într-un alt studiu efectuat pe o cohortă de 28 de pacienți diagnosticați cu ABMA s-a observat că DLCOc era crescut în 25 % din cazuri și scăzut în 50% dintre acestea, probabil ca urmare a modificării raportului ventilație /perfuzie(114).

În prezentul studiu, în cazul pacienților cu patologie imună (vasculite pulmonare-cum este și cazul ABMA) valoarea DLCO a fost scăzută ușor în 30% din cazuri și scăzută sever în 35% din cazuri.

În prezentul studiu, un grad de desaturare moderat se evidențiază cel mai frecvent în cazul pacienților cu patologie cardio-vasculară (50%) și sever în 42,9% din cazurile cu patologie pulmonară cunoscută anterior diagnosticării AH, cel mai probabil datorită faptului că BPOC-ul a fost cea mai frecventă boală pulmonară asociată.

Analiza de corelație non parametrică între gradul de desaturare la efort apreciat la TM6M și gradele de severitate a hemoragiei alveolare nu a permis identificarea unei legături cu semnificație statistică între variabile măsurate în acest studiu.

Farkhooy și colab. au efectuat un studiu pe o cohortă de 50 de pacienți diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară, o afecțiune care poate fi asociată cu AH și s-a observat

că în subgrupul pacienților cu HTP secundară insuficienței cardiace stângi 44% dintre aceștia au prezentat desaturare de efort(155).

Într-un studiu care a analizat relația dintre tipul de alveolită și modificările ulterioare ale funcției pulmonare la pacienți cunoscuți cu colagenoze, s-a observat că la 11 pacienți cu LBA normal și 10 pacienți cu alveolită limfocitară probele funcționale respiratorii nu au fost modificate. În schimb , la pacienții cu alveolită neutrofilică s-a raportat o deteriorare progresivă a probelor funcționale respiratorii la 6 din 7 pacienți netratați, în timp ce la 4 pacienți tratați cu corticosteroizi cu alveolită neutrofilică probele respiratorii au rămas neschimbate(156). Și în acest studiu s-a observat că la pacienții cu alveolită neutrofilică valoarea prezisă a DLCOc este scăzută sever în 35,3% din cazuri iar valoarea KCOc se menține în limite normale la 67.6% dintre pacienți.

*Din punct de vedere al analizei macroscopice al lichidului de LBA se observă că aspectul macroscopic opalescent al lichidului de LBA prezintă o pondere semnificativ mai crescută (50%) la pacienții cu afectare cardiovasculară comparativ cu restul patologiilor. Diferența a fost semnificativă statistic( $\chi^2=16.9$  df9,  $p=0.049$ ). Raportul de șanse ca aspectul opalescent sa fie mai des întâlnit versus aspect hemoragic la pacienții cu patologie cardiovasculară a fost de 16.5 ori mai mare ( $p=0.057$ ).*

La pacienții cu patologie neoplazică cu localizare pulmonară sau extrapulmonară dar cu determinari secundare pulmonare s-a observat o pondere mai mare a asocierii acestui tip de patologie cu prezența hemoragiei alveolare severe comparativ cu celelalte tipuri de patologii. Asociere confirmată statistic.

Analiza lichidului de LBA la pacienții neoplazici incluși în studiu a evidențiat în 43,8% din cazuri un aspect macroscopic sanghinolent cu eritrofage frecvente (43.8%) și rare hematii. La momentul diagnosticării cu AH a pacienților neoplazici, se aflau în tratament imunosupresor (Ciclofosfamida/ Methotrexat) 41.2 % din pacienții cu alveolită neutrofilică și 50% cu alveolită limfocitară.

Pacienții cu tumori maligne au prezentat fracțiuni limfocitare mai mari în LBA decât au prezentat cei fără tumori maligne (152) cel mai probabil în contextul chimioterapiei;

Mai mult, potrivit lui D'Elia și colab., fracțiunile limfocitelor în LBA la pacienții cu cancer tratați cu metotrexat au fost semnificativ mai mari decât la pacienții cu PR tratați cu

metotrexat (158), ridicandu-se astfel ipoteza ca medicamentele antitumorale determină sistemul imunitar să producă limfocite la pacienții cu tumori maligne (152).

Hoffman și colab. au evaluat 13 pacienți WG prin bronhoscopie cu LBA și au arătat o creștere semnificativă a neutrofilelor și eozinofilelor la pacienții cu boală activă și netratată în comparație cu cei cu boala în remisiune și sub control terapeutic (150).

Din acest studiu reținem o pondere mai mare a hemoragiei alveolare moderată și severă la pacienții cu aspect citologic normal al LBA dar cu predominanța macrofagelor (88.8%) versus celelalte tipuri de alveolită cu 76.4% în alveolita neutrofilică și 68.4% în cazul celei limfocitare. Un număr total celular extrem de ridicat (aproximativ  $50 \times 10^6$  celule) cu predominanță semnificativă a macrofagelor alveolare pigmentate este un model caracteristic al LBA în bolile pulmonare cu afectare interstitială difuză asociată fumatului(160).

S-a efectuat analiza de corelație non parametrică Spearman, care indică un nivel slab de corelație. Astfel nivelul macrofagelor este crescut la pacienții cu citologie normală a LBA dar cu predominanța macrofagelor. Nivelul de granulocite neutrofile înregistrează un nivel redus de corelație fiind la limita semnificației statistice cu alveolita de tip neutrofilic.

Alveolita neutrofilică este o constatare principală în bolile vasculare de collagen, în special scleroza sistemică progresivă, dermatopolimiozita și boala mixtă a țesutului conjunctiv(161). În acest studiu 34 dintre pacienții înrolati au avut alveolită neutrofilică. Există cazuri descrise în literatura în care colagenozele (dintre care cea mai frecvent raportată ca fiind asociată cu AH este LES) pot avea ca și complicație sindromul de hemoragie alveolară(28)(29).

Boala WG poate fi asociată cu două tipuri de alveolita în funcție de activitatea bolii. Pacienții cu activitate ridicată a bolii pulmonare, caracterizați prin infiltrate extinse bilateral radiologic, au avut invariabil neutrofile crescute în lichidul de LBA, în timp ce pacienții cu activitate scăzută a bolii pulmonare și în principal cu modificări interstițiale sau nodulare la HRCT au avut limfocite crescute în LBA sau un aspect citologic normal(163). Evidențierea unei alveolite neutrofilice la pacienții cu activitate crescută a bolii pulmonare este observată și într- un studiu anterior care a raportat această constatare la șase pacienți cu WG cu boală multisistem activă(164).

În acest studiu a fost înrolat și un pacient cu limfom Hodgkin în curs de chimioterapie la care s-a evidențiat o AH ușoară cu alveolită limfocitară. În general la pacienții cu boală Hodgkin, celulele Reed-Sternberg trebuie căutate atunci când este prezentă o alveolită limfocitară. Wisecarver și colab.(165) au efectuat un studiu a LBA la 24 de pacienți diagnosticați cu boală Hodgkin, fără modificări radiologice și la patru pacienți (17%), au fost identificate celule Reed-Sternberg sau variantele lor mononucleate în lichidul de lavaj și o alveolită limfocitară.

#### **IV. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE**

Hemoragia alveolară este o complicație gravă cu o etiologie foarte variată motiv pentru care un diagnostic diferențial poate fi dificil de efectuat.

Hemoragia alveolară reprezintă o provocare diagnostică pentru medicii pneumologi și cu atât mai mult pentru medicii din alte specialități medicale cu resurse de investigare și diagnosticare limitate, astfel am dorit să vin în ajutorul acestora cu identificarea unor factori ce pot sugera prezența unui sindrom de hemoragie alveolară fiind astfel necesară referirea pacientului într-un centru medical cu posibilitatea efectuării unei bronhoscopii cu LBA pentru confirmarea diagnosticului.

##### ***Limitele studiului:***

- studiu retrospectiv
- număr relativ mic de pacienți

##### **Contribuții personale**

*1. Factorii de predictibilitate a prezenței, severității și etiologie AH identificați în acest studiu au fost:*

- Istoricul de afecțiuni cardio-vasculare
- Tratament cronic cu medicație anticoagulantă/antiplachetară
- Dispneea a fost cel mai frecvent simptom indiferent de etiologia AH, hemoptizia fiind descrisă în doar 31 % din cazuri
- Aspectul radiologic de condensare pulmonară poate fi prezent în AH nonimună comparativ cu aspectul de infiltrate pulmonare bilaterale sugestiv pentru AH cu substrat imun

- Prezența sindromului anemic sugerează o AH moderat-severă de etiologie imună cel mai frecvent
- Prezența afectării extrapulmonare în special renală obiectivată prin prezența sindromului de retenție azotată, hematurie, proteinurie sugerează o AH de etiologie imună
- Obiectivarea unei disfuncții ventilatorii restrictive sau mixtă (la pacienții care au și boli pulmonare obstructive asociate) cu un DLCO scăzut sever sugerează o AH severă.

2. *Caracteristici ale AH în funcție de tipul de patologie din care face parte diagnosticul final:*

- Ponderea pacienților care acuzau tuse seacă la momentul internării a fost semnificativ mai mare la pacienții cu patologie pulmonară non-imună sau imună versus pacienții cu patologie neoplazică sau cardiovasculară
- Se observă un procent crescut al pacienților cu sindrom anemic în patologia pulmonară imună versus celelalte patologii și o diferență semnificativă statistic între valorile medii ale Hb susținută prin diferența acestei variabile între patologia pulmonară și cea cu substrat imun (vasculitică) cu o diferență medie de 2.2 unitați ( $p=0.032$ ) și între vasculită și patologia cardiovasculară cu 2.6 unitați ( $p=0.046$ ).
- Creatinina serică prezintă în medie valori crescute la pacienții cu patologie vasculitică comparativ cu cei cu patologie pulmonară
- Aspectul macroscopic opalescent al lichidului de LBA prezintă însa o pondere semnificativ mai crescută la pacienții cu afectare cardiovasculară comparativ cu restul patologiilor.
- Valoarea medie cea mai mare a macrofagelor a fost raportată în cazul patologiei cardio-vasculare (81.1), a neutrofilelor în patologia vasculitică (18.7) și a limfocitelor în patologia neoplazică (14.8).
- Se observă un procent mai mare al pacienților cu patologie neoplazică sau cardiovasculară care asociază hemoragie alveolară severă versus pacienții cu patologie pulmonară

3. *AH poate fi o surpriză diagnostică. Se impune efectuarea bronscopiei cu LBA.*



Astfel deși inițial peste 40% dintre pacienții incluși în studiul ce sta la baza acestei teze de doctorat aveau suspiciune înaltă de patologie pulmonară ulterior după efectuarea fibrobronhoscopiei cu LBA aceasta a fost confirmată în doar 32.39% dintre pacienți. În timp ce patologia cu substrat imun a fost subestimată, evidențiindu-se o creștere de 10% între cazurile suspicionate inițial (18%) și confirmate ulterior (28%).

4. *Realizarea unor colerații statistice între prezența și gradul de severitate AH cu diverși parametri clinici și paraclinici au evidențiat următoarele asocieri cu semnificație statistică:*

- Absența sindromului anemic prezintă o pondere mai mare în formele ușoare și moderate de hemoragie alveolară comparativ cu forma severă a acesteia.
- Modificările radiologice de tip opacitate și condensare pulmonară sunt întâlnite în formele ușoare de hemoragie alveolară (la limita semnificatiei statistice)
- Media valorilor MEF50 și IT în hemoragia alveolară moderat severă este mai mare versus în hemoragia alveolară ușoară
- DLCOc normal sau scăzut ușor prezintă o pondere mai mare în hemoragia alveolară ușoară versus DLCOc scăzut moderat-sever

5. *Particularități ale tipului de alveolită prezent în AH la pacienții incluși în acest studiu:*

- Aspectul macroscopic sanguin al lichidului de LBA se asociază cu alveolita de tip neutrofilic versus aspectul brun sau opalescent întâlnit în proporție redusă în acest tip de alveolită.
- În hemoragia alveolară moderată și severă se observă o pondere mai mare a asocierii acesteia cu aspectul citologic normal al LBA dar cu predominanța macrofagelor versus celelalte tipuri de alveolită
- S-a identificat o asociere lineară între prezența tusei și tipul de alveolită.
- Din punct de vedere funcțional respirator se observă că CVF prezintă valoare medie crescută la pacienții cu alveolită neutrofilică ( $84 \pm 3.2$ ) versus pacienții cu alveolită limfocitară sau cei cu citologie normală a LBA cu predominanța macrofagelor

- Valorile medii ale MEF 50 la pacienții cu alveolită neutrofilică sunt semnificativ mai reduse în AH ușoară față de alte tipuri de alveolită, în timp ce în AH severă această diferență dispare
- Similar valorii MEF50 și pentru valoarea IT se menține aceeași tendință de scădere în cazul formelor ușor moderat comparativ cu celelalte tipuri de alveolită însă în stadiul sever nu se mai observă diferențe semnificative statistice
- Valoarea medie a volumului recuperat la LBA este în medie cu 18.2 unitati mai mare la pacienții cu aspect citologic normal al LBA dar cu predominanța macrofagelor versus pacienții cu alveolită neutrofilică
- Numărul total de celule prezintă de asemeni o valoare medie mai mare cu circa 3.1 unități la pacienții cu aspectul citologic normal al LBA dar cu predominanța macrofagelor versus pacienții cu alveolită neutrofilică astfel nivelul macrofagelor este crescut la pacienții cu citologie normală a LBA cu predominanța macrofagelor iar nivelul de granulocite neutrofile înregistrează un nivel redus de corelație fiind la limita semnificației statistice cu alveolita de tip neutrofilic.

## BIBLIOGRAFIE

1. Rabe C, Appenrodt B, Hoff C, Ewig S, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: Clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care*. 2010;25(2):230–5.
2. Lazor R. Alveolar haemorrhage syndromes. *Orphan Lung Dis*. 2011;15–31.
3. De Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, Picard C, Antoine M, Fleury-Feith J, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited. *Respir Med*. 2012;106(7):1021–32.
4. Alexandre AT, Vale A, Gomes T. Diffuse alveolar hemorrhage: How relevant is etiology? *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2019;36(1):47–52.
5. Lichtenberger JP, Digumarthy SR, Abbott GF, Shepard JAO, Sharma A. Diffuse pulmonary hemorrhage: Clues to the diagnosis. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2014;43(3):128–39.
6. Park MS. Diffuse alveolar hemorrhage. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74(4):151–62.
7. O’Sullivan BP. Pulmonary Complications of Systemic Vasculitides. *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(1):37–43.
8. Fishbein GA, Fishbein MC. Lung vasculitis and alveolar hemorrhage: Pathology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(3):254–63.
9. Scapa J V., Fishbein GA, Wallace WD, Fishbein MC. Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitides: Histopathologic Findings. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(4):425–33.
10. Berden A, Goçeroglu A, Jayne D, Luqmani R, Rasmussen N, Bruijn JA, et al.

- Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. *BMJ*. 2012;344(7840):1–10.
11. Casian A, Jayne D. Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(3):335–45.
  12. Singer O, McCune WJ. Update on maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):248–53.
  13. Ciolan G, Magheran E, Grigorie V, Badescu C, Teleaga C. Alveolar hemorrhage syndrome - Causes and diagnostic methods. *Pneumologia*. 2017;66(4):209–14.
  14. Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C. Bench-to-bedside review: Pulmonary-renal syndromes - An update for the intensivist. *Crit Care*. 2007;11(3):1–11.
  15. Casal A, Díaz-Garel J, Pereiro T, Toubes ME, Ricoy J, Valdés L. Pulmonary vasculitis. *J Thorac Dis*. 2018;10(9):5560–75.
  16. Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(6):481–93.
  17. Koldingsnes W, Jacobsen EA, Sildnes T, Hjalmarsen A, Nossent HC. Pulmonary function and high-resolution CT findings five years after disease onset in patients with Wegener’s granulomatosis. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(3):220–8.
  18. Colby T V., Fukuoka J, Ewaskow SP, Helmers R, Leslie KO. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol*. 2001;5(5):309–19.
  19. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage: Update on diagnosis and management. *Chest*. 1996;110(5):1305–16.
  20. Kliewer B, Hull C, Yasmer J. Diffuse alveolar hemorrhage. *Appl Radiol*. 2019;48(6):54–5.
  21. Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M, Galluzzo M, Belcaro G, Tartaro A, et al. The lung in systemic vasculitis: Radiological patterns and differential diagnosis. *Br J Radiol*. 2016;89(1061).
  22. Usui K, Ochiai T, Muto R, Abe I, Aikawa M, Kikushima K, et al. Diffuse pulmonary hemorrhage as a fatal complication of Schönlein-Henoch purpura. *J Dermatol*. 2007;34(10):705–8.
  23. Exhibit E, Domingo ML, Isarria S, Meseguer MA, Uceda D, Alandete SPG, et al. Vasculitis : variety of findings in chest . 2015;1–30.
  24. Pohrib SN, Alexandra SL, Medicină U De, Davila C, Pneumologie I De, Nasta M.

- Celularitate deosebită în alveolitele hemoragice. :0–14.
25. Tze-Yi SY. Diffuse alveolar haemorrhage. *Singapore Gen Hosp Proc.* 2008;17(2):94–105.
  26. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(4):258–80.
  27. Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med.* 2001 Apr;125(4):475–83.
  28. Lee AS, Specks U. Pulmonary capillaritis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(5):547–55.
  29. Osman A, Galiatsatos P, Bose S, Danoff S. Rheumatoid arthritis causing diffuse alveolar haemorrhage: A novel therapeutic approach. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:2–5.
  30. Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tuder RM. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest.* 1998 Jun;113(6):1609–15.
  31. Strâmbu I, Tudorache V. Ghid de diagnostic și tratament al pneumopatiilor interstițiale difuze. 2015;
  32. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(6):355–77.
  33. Ford HJ, Roubey RAS. Pulmonary Manifestations of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):537–45.
  34. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386–93.
  35. Necrotizing AA, Ingelmo M, Urbano-marquez A. Case Report . 1991;3–6.
  36. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells.* 2020;9(7):1–30.
  37. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2020;57:102833.
  38. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary

- post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135–40.
39. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198–209.
  40. Von Ranke FM, Zanetti G, Hochegger B, Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: A state-of-the-art review. *Lung.* 2013;191(1):9–18.
  41. Peter C. Fong -. *New England Journal Medicine.* N Engl J Med. 2009;361(2):123–34.
  42. Okada Y, Okada A, Narumiya H, Iiduka R, Katsura K. Bloody bronchial cast formation due to alveolar hemorrhage associated with H1N1 influenza infection. *Intern Med.* 2017;56(20):2747–51.
  43. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *Am J Roentgenol.* 2009;193(6):1488–93.
  44. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, Da Silva LFF, Schout D, Galas FRBG, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(1):72–9.
  45. Gilbert CR, Vipul K, Baram M. Novel h1n1 influenza a viral infection complicated by alveolar hemorrhage. *Respir Care.* 2010;55(5):623–5.
  46. Charlebois ED, Perdreau-remington F, Kreiswirth B, David R, Ciccarone D, Diep BA, et al. Charlebois, E. D., Perdreau-remington, F., Kreiswirth, B., David, R., Ciccarone, D., Diep, B. A., Ng, V. L., et al. (2008). NIH Public Access, 39(1), 47–54. doi:10.1086/421090.Origins. *Clin Infect diseases.* 2004;39(1):47–54.
  47. Howard LSGE, Sillis M, Pasteur MC, Kamath A V., Harrison BDW. Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the last 20 years. *J Infect.* 2005;50(2):107–13.
  48. Corne P, Landreau L, Moulairé V, Jonquet O. [Intra-alveolar hemorrhage during Plasmodium falciparum malarial crisis]. Vol. 30, *Presse medicale* (Paris, France : 1983). France; 2001. p. 1499.
  49. Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SHI, Alonso PL, Collins FH, et al. Malaria : progress , perils , and prospects for eradication Find the latest version : Review series Malaria : progress , perils , and prospects for eradication. *J Clin Invest.*

- 2008;118(4):1266–76.
50. Kauffman CA. State-of-the-Art Clinical Article. *Clin Infect Dis*. 1999;29(2):231–7.
  51. AREAN VM. The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol*. 1962;40:393–423.
  52. Marchiori E, Lourenço S, Setúbal S, Zanetti G, Gasparetto TD, Hochegger B. Clinical and imaging manifestations of hemorrhagic pulmonary leptospirosis: A state-of-the-art review. *Lung*. 2011;189(1):1–9.
  53. Croda J, Neto AND, Brasil RA, Pagliari C, Nicodemo AC, Duarte MIS. Leptospirosis pulmonary haemorrhage syndrome is associated with linear deposition of immunoglobulin and complement on the alveolar surface. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(6):593–9.
  54. Spichler AS, Vilaça PJ, Athanazio DA, Albuquerque JOM, Buzzar M, Castro B, et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;79(6):911–4.
  55. Segura ER, Ganoza CA, Campos K, Ricaldi JN, Silva H, Céspedes MJ, et al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, w. 2008;40(3):343–51.
  56. Chaikajornwat J, Rattanajajaroen P, Srisawat N, Kawkitinarong K. Leptospirosis manifested with severe pulmonary haemorrhagic syndrome successfully treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1):1–6.
  57. Sunnetcioglu A, Sunnetcioglu M, Emre H, Soyoral L, Goktas U. Cytomegalovirus pneumonia and pulmonary haemorrhage in a patient with polyarteritis nodosa. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(11):1484–6.
  58. Ciledag A, Karnak D, Kayacan O. A butterfly shaped alveolar hemorrhage caused by cytomegalovirus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2010 Jul;41(4):900–3.
  59. Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):704–15.
  60. Pham TTN, Burchette JL, Hale LP. Fatal disseminated adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Clin Pathol*. 2003;120(4):575–83.
  61. Mayeur N, Srairi M, Tetu L, Guilbeau Frugier C, Fourcade O, Dahan M. Lethal hemorrhagic alveolitis after adenovirus pneumonia in a lung transplant recipient. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2012;41(4):401–3.
  62. Alfandari S, Leroy O, De Botton S, Yakoub-Agha I, Durand-Joly I, Leroy-Cotteau A, et al. Management of aspergillosis in immunocompromised patients.

- Recommendations of Lille University Hospital - 4th version - November 2004. *Med Mal Infect.* 2005;35(3):121–34.
63. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage: Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(1):157–63.
  64. Rañó A, Agustí C, Jimenez P, Angrill J, Torres A, Benito N, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: A diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax.* 2001;56(5):379–87.
  65. Grebski E, Hess T, Hold G, Speich R, Russi E. Diagnostic value of hemosiderin-containing macrophages in bronchoalveolar lavage. *Chest.* 1992;102(6):1794–9.
  66. Steinhaus DA, Gainor JF, Vernovsky I, Winsett J, Beer DJ. Survival in a case of diffuse alveolar hemorrhage due to strongyloides stercoralis hyperinfection. *Respir Med Case Reports.* 2012;5(1):4–5.
  67. Kinjo T, Tshako K, Nakazato I, Ito E, Sato Y, Koyanagi Y, et al. Extensive intra-alveolar haemorrhage caused by disseminated strongyloidiasis. *Int J Parasitol.* 1998;28(2):323–30.
  68. El-Sameed YA, Beejay N, Al Maashari R. Diffuse alveolar haemorrhage and severe hypoxemia from Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome. *Clin Respir J.* 2015;9(4):489–92.
  69. Saha BK, Chong WH. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Cardiac Diseases. *Lung.* 2021 Apr;199(2):103–12.
  70. Schwartz R, Myerson RM, Lawrence T, Nichols HT. Mitral stenosis, massive pulmonary hemorrhage, and emergency valve replacement. *N Engl J Med.* 1966 Oct;275(14):755–8.
  71. Woolley K, Stark P. Pulmonary parenchymal manifestations of mitral valve disease. *Radiographics.* 1999;19(4):965–72.
  72. Marak CP, Joy PS, Gupta P, Bukovskaya Y, Guddati AK. Diffuse Alveolar Hemorrhage due to Acute Mitral Valve Regurgitation. *Case Rep Pulmonol.* 2013;2013:1–5.
  73. Tamai K, Tomii K, Nakagawa A, Otsuka K, Nagata K. Diffuse alveolar hemorrhage with predominantly right-sided infiltration resulting from cardiac comorbidities. *Intern Med.* 2015;54(3):319–24.
  74. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Guerrini M, Forconi S. Pulmonary embolism in the elderly: Clinical, instrumental and laboratory aspects. *Gerontology.*



- 2000;46(4):205–11.
75. Rabiller A, Jaïs X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2006;27(1):108–13.
  76. Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1518–34.
  77. Dobrota AV, Şerbescu A, Croitoru A, Paraschiv B, Bogdan AM, Toma C. Alveolar haemorrhage syndrome - A rare side effect during some frequently used therapies. *Pneumologia.* 2017;66(2):65–70.
  78. Erdogan D, Kocaman O, Oflaz H, Goren T. Alveolar hemorrhage associated with warfarin therapy: A case report and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2004;20(2):155–9.
  79. Lee JH, Kim SW. Successful management of warfarin-exacerbated diffuse alveolar hemorrhage using an extracorporeal membrane oxygenation. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(2):1–6.
  80. Ali A, Patil S, Grady KJ, Schreiber TL. Diffuse alveolar hemorrhage following administration of tirofiban or abciximab: a nemesis of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2000 Feb;49(2):181–4.
  81. Borders CW, Bennett S, Mount C, Claassen SL. A Rare Case of Acute Diffuse Alveolar Hemorrhage Following Initiation of Amiodarone: A Case Report. *Mil Med.* 2012;177(1):118–20.
  82. Goldstein I, Topilsky M, Segev D, Isakov A, Heller I. Very early onset of acute amiodarone pulmonary toxicity presenting with hemoptysis. *Chest.* 1997 May;111(5):1446–7.
  83. Dean PJ, Groshart KD, Porterfield JG, Iansmith DH, Golden EBJ. Amiodarone-associated pulmonary toxicity. A clinical and pathologic study of eleven cases. *Am J Clin Pathol.* 1987 Jan;87(1):7–13.
  84. Boattini M, Rodrigues A, Nascimento P, Luz KC, Castelo Branco S, Rodrigues N, et al. Propylthiouracil induced pulmonary-renal syndrome: a case report. *Acta Reumatol Port.* 2015;40(2):190–2.
  85. Bucknall CE, Adamson MR, Banham SW. Non fatal pulmonary haemorrhage associated with nitrofurantoin. *Thorax.* 1987;42(6):475–6.
  86. Pham PTT, Pham PCT, Danovitch GM, Ross DJ, Gritsch HA, Kendrick EA, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation.* 2004;77(8):1215–20.

87. Jeannin G, Mathieu S, Kemeny JL, Caillaud D, Soubrier M. Alveolar hemorrhage after infliximab therapy. *Jt Bone Spine*. 2010;77(2):189–90.
88. Panagi S, Palka W, Korelitz BI, Taskin M, Lessnau KD. Diffuse alveolar hemorrhage after infliximab treatment of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 May;10(3):274–7.
89. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease treated with an anti-tumor necrosis factor agent. *Korean J Intern Med*. 2015;30(1):104–9.
90. Tonelli AR, Lottenberg R, Allan RW, Sriram PS. Rituximab-induced hypersensitivity pneumonitis. *Respiration*. 2009;78(2):225–9.
91. Khaja M, Menon L, Niazi M, Fuentes GD. Diffuse Alveolar Hemorrhage and Acute Respiratory. 2012;19(3):228–31.
92. Mengar M, Gupta N, Chakrabarti S, Aggarwal V, Shah K, Ish P. Cocaine abuse induced diffuse alveolar haemorrhage: A rare entity. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1):94–7.
93. Murray RJ, Albin RJ, Mergner W, Criner GJ. Diffuse alveolar hemorrhage temporally related to cocaine smoking. *Chest*. 1988 Feb;93(2):427–9.
94. Rivera M, Nicotra MB, Byron GE, Patterson R, Yawn DH, Franco M, et al. Trimellitic anhydride Toxicity. A cause of acute multisystem failure. *Arch Intern Med*. 1981 Jul;141(8):1071–4.
95. Nakashima K, Takeshita T, Morimoto K. Diagnosis and prevention of diseases induced by isocyanate. *Environ Health Prev Med*. 2002;7(2):40–6.
96. Wisnewski A V. Developments in laboratory diagnostics for isocyanate asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(2):138–45.
97. Harris B, Lowy FD, Stover DE, Arcasoy SM. Diagnostic bronchoscopy in solid-organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(1):39–49.
98. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME, Peters SG. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep;166(5):641–5.
99. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME, Peters SG. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):641–5.
100. Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage: An evolving problem? *Leukemia*. 2003;17(6):1049–50.

101. Spira D, Wirths S, Skowronski F, Pintoffl J, Kaufmann S, Brodoefel H, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with hematological malignancies: HRCT patterns of pulmonary involvement and disease course. *Clin Imaging*. 2013;37(4):680–6.
102. Gupta S, Jain A, Warneke CL, Gupta A, Shannon VR, Morice RC, et al. Outcome of alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(1):71–8.
103. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*. 2010;137(5):1164–71.
104. Feinstein MB, Mokhtari M, Ferreiro R, Stover DE, Jakubowski A. Fiberoptic bronchoscopy in allogeneic bone marrow transplantation: findings in the era of serum cytomegalovirus antigen surveillance. *Chest*. 2001 Oct;120(4):1094–100.
105. Witte RJ, Gurney JW, Robbins RA, Linder J, Rennard SI, Arneson M, et al. Diffuse pulmonary alveolar hemorrhage after bone marrow transplantation: radiographic findings in 39 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Sep;157(3):461–4.
106. Segal SL, Lenchner GS, Cichelli A V., Promisloff RA, Hofman WI, Baiocchi GA. Angiosarcoma presenting as diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*. 1988;94(1):214–6.
107. Spragg RG, Wolf PL, Haghghi P, Abraham JL, Astarita RW. Angiosarcoma of the lung with fatal pulmonary hemorrhage. *Am J Med*. 1983 Jun;74(6):1072–6.
108. Palkar AV, Gupta A, Greenstein Y, Gottesman E. Primary cardiac angiosarcoma: A rare cause of diffuse alveolar haemorrhage. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:3–5.
109. Kayser K, Kayser G, Kröger H, Herb KP, Tüngerthal S. Primary choriocarcinoma of the lung. *Electron J Pathol Histol*. 2001;7(2):53–6.
110. Nanjappa S, Jeong DK, Muddaraju M, Jeong K, Hill ED, Greene JN. Diffuse alveolar hemorrhage in acute myeloid leukemia. *Cancer Control*. 2016;23(3):272–7.
111. Nash G, Fligiel S. Pathologic features of the lung in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): an autopsy study of seventeen homosexual males. *Am J Clin Pathol*. 1984 Jan;81(1):6–12.
112. Hughes-Davies L, Kocjan G, Spittle MF, Miller RF. Occult alveolar haemorrhage in bronchopulmonary Kaposi's sarcoma. *J Clin Pathol*. 1992;45(6):536–7.
113. Supervía A, Curull V, Corominas JM, Campodarve I, Sanjuás C. Pulmonary metastases from renal cell carcinoma simulating alveolar haemorrhage. *Respir Med*. 1995;89(1):67–8.
114. Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, Cadranel J, Decaux O, Fellrath JM, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: A series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(3):181–93.

115. Cheng GZ, Wahidi MM. Haemoptysis. ERS Monogr | Interv Pulmonol. 2017;Chapter 17.
116. Fartoukh M, Voiriot G, Hadad S, Masmoudi H, Assouad J, Carette M-F, et al. Severe haemoptysis. Pulm Emergencies. 2016;132–50.
117. Delclaux C, Laveneziana P, Garcia G, Ninot G, Roche N, Morelot-Panzini C. [Pulmonary function testing of dyspnea complaint by the pulmonologist]. Rev Mal Respir. 2019 Apr;36(4):484–94.
118. Robson AG, Innes JA. Short term variability of single breath carbon monoxide transfer factor. Thorax. 2001;56(5):358–61.
119. Dobrota A V., Toma CL, Belaconi IN, Bogdan MA. The impact of alveolar hemorrhage on lung function tests. Arch Balk Med Union. 2020;55(4):624–33.
120. Lipscomb DJ, Patel K, Hughes JMB. Interpretation of increases in the transfer coefficient for carbon monoxide (T(LCO)/VA or K(CO)). Thorax. 1978;33(6):728–33.
121. Neder JA, Marillier M, Bernard AC, O'donnell DE. Transfer coefficient of the lung for carbon monoxide and the accessible alveolar volume: Clinically useful if used wisely. Breathe. 2019;15(1):69–76.
122. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948–68.
123. Priftis KN, Anthracopoulos MB, Tsakanika C, Tapaki G, Ladis V, Bush A, et al. Quantification of siderophages in bronchoalveolar fluid in transfusional and primary pulmonary hemosiderosis. Pediatr Pulmonol. 2006;41(10):972–7.
124. Chenivresse C, Boulanger S, Langlois C, Wemeau-Stervinou L, Perez T, Wallaert B. Oxygen desaturation during a 6-minute walk test as a predictor of maximal exercise-induced gas exchange abnormalities in sarcoidosis. J Thorac Dis. 2016;8(8):1995–2003.
125. Hansell DM. Small-vessel diseases of the lung: CT-pathologic correlates. Radiology. 2002;225(3):639–53.
126. Albelda SM, Geftter WB, Epstein DM, Miller WT. Diffuse pulmonary hemorrhage: a review and classification. Radiology. 1985 Feb;154(2):289–97.
127. Nasser M, Cottin V. The Respiratory System in Autoimmune Vascular Diseases. Respiration. 2018;96(1):12–28.
128. Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(5):546–60.

129. Alsibai KD. Detection of Hemosiderin-Laden Macrophages in Bronchoalveolar Lavage Fluid of COVID-19 Patients: Is Perls Stain a Potential Indicator of Oxidative Alveolar Damage? *Acta Cytol.* 2020;64(6):617–9.
130. Nasser M, Cottin V. Alveolar Hemorrhage in Vasculitis (Primary and Secondary). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(4):482–93.
131. Schnabel A, Reuter M, Csernok E, Richter C, Gross WL. Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: Correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J.* 1999;14(1):118–24.
132. Jin SM, Yim JJ, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, et al. Aetiologies and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage presenting as acute respiratory failure of uncertain cause. *Respirology.* 2009;14(2):290–4.
133. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener’s granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2001 May;16(5):953–60.
134. Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med.* 1996 Feb;156(4):440–5.
135. Travis WD, Colby T V, Lombard C, Carpenter HA. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol.* 1990 Dec;14(12):1112–25.
136. De Prost N, Parrot A, Picard C, Ancel PY, Mayaud C, Fartoukh M, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: Factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1303–11.
137. Heslet L, Nielsen JD, Levi M, Sengeløv H, Johansson PI. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care.* 2006;10(6):1–6.
138. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, De Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):310–7.
139. Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest.* 1999 Sep;116(3):721–5.
140. Stone JH. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *J fur Miner.* 2010;17(4):168.

141. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180–8.
142. Peters DK, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD. Treatment and prognosis in antibasement membrane antibody-mediated nephritis. *Transplant Proc*. 1982 Sep;14(3):513–21.
143. Golde DW, Drew WL, Klein HZ, Finley TN, Cline MJ. Occult pulmonary haemorrhage in leukaemia. *Br Med J*. 1975 Apr;2(5964):166–8.
144. Piaton E, Fabre M, Goubin-Versini I, Bretz-Grenier MF, Courtade-Saïdi M, Vincent S, et al. Technical recommendations and best practice guidelines for May-Grünwald-Giemsa staining: Literature review and insights from the quality assurance. *Ann Pathol*. 2015;35(4):294–305.
145. Meguro R, Asano Y, Odagiri S, Li C, Iwatsuki H SK, Meguro R, Asano Y, Odagiri S, Li C, Iwatsuki H, et al. Perls-MeguroFefestes.pdf. Vol. 70, *Arch hist cytol*. 2007. p. 1–19.
146. Moreno-González G, Corral-Ansa L, Sabater-Riera J, Solanich-Moreno X, Mañez-Mendiluce R. Pulmonary thromboembolism and diffuse alveolar hemorrhage in granulomatosis with polyangiitis vasculitis. *Respir Care*. 2014;59(12):e206–9.
147. Loutfi A, Chibane S, Drighil A, Azzouzi L, Habbal R. A rare and severe complication related to acenocoumarol therapy: Intra-alveolar bleeding. *Pan Afr Med J*. 2019;33:1–5.
148. Kahyaoglu M, Gecmen C, Guner A, Celik M, Izgi IA. A rare complication: Diffuse alveolar haemorrhage following acute coronary syndrome. *Kardiol Pol*. 2017;75(5):507.
149. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet (London, England)*. 1983 Dec;2(8364):1390–3.
150. Newsome BR, Morales JE. Diffuse alveolar hemorrhage. *South Med J*. 2011;104(4):269–74.
151. Kim D, Choi J, Cho SK, Choi CB, Kim TH, Jun JB, et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):782–7.
152. Yamauchi M, Haranaga S, Parrott G, Kinjo T, Yamashiro T, Tsubakimoto M, et al.

- Analysis of bronchoalveolar lavage samples collected from 30 patients with drug-induced pneumonitis. *Respir Investig.* 2020;58(3):204–11.
153. Skeoch S, Weatherley N, Swift A, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2018;7(10):356.
  154. Greening AP, Hughes JMB. Serial estimations of carbon monoxide diffusing capacity in intrapulmonary haemorrhage. *Clin Sci.* 1981;60(5):507–12.
  155. Farkhooy A, Bellocchia M, Hedenström H, Libertucci D, Bucca C, Janson C, et al. Lung function in relation to six-minute walk test in pulmonary hypertension. *Eur Clin Respir J.* 2020;7(1).
  156. Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1986 Apr;133(4):574–80.
  157. Efares B, Ebang-Atsame G, Rabiou S, Diarra AS, Tahiri L, Hammas N, et al. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J Negat Results Biomed.* 2017;16(1):1–6.
  158. D’Elia T. Methotrexate-induced pneumonitis: Heterogeneity of bronchoalveolar lavage and differences between cancer and rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy - Drug Targets.* 2014;13(1):25–33.
  159. Meyer KC, Nunley DR, Dauber JH, Iacono AT, Keenan RJ, Cornwell RD, et al. Alpha 1 -Antitrypsin Defenses Following Human Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):97–102.
  160. Domagała-Kulawik J. BAL in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases: review of literature and analysis of our experience. *Diagn Cytopathol.* 2008 Dec;36(12):909–15.
  161. Wallaert B, Dugas M, Dansin E, Perez T, Marquette CH, Ramon P, et al. Subclinical alveolitis in immunological systemic disorders. Transition between health and disease? *Eur Respir J.* 1990 Nov;3(10):1206–16.
  162. Bittmann I, Holl-Ulrich K. Histomorphologie interstitieller lungengerüstveränderungen und pulmonaler vaskulitiden. *Z Rheumatol.* 2009;68(8):639–49.
  163. Schnabel A, Reuter M, Gloeckner K, Müller-Quernheim J, Gross WL. Bronchoalveolar lavage cell profiles in Wegener’s granulomatosis. *Respir Med.* 1999;93(7):498–506.

164. Hoffman GS, Sechler JMG, Gallin JI, Shelhamer JH, Suffredini A, Ognibene FP, et al. Bronchoalveolar lavage analysis in Wegener's granulomatosis: A method to study disease pathogenesis. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(2):401–7.
165. Wisecarver J, Ness MJ, Rennard SI, Thompson AB, Armitage JO, Linder J. Bronchoalveolar lavage in the assessment of pulmonary Hodgkin's disease. *Acta Cytol.* 1989;33(4):527–32.