

Hemosiderosis pulmonar idiopática: Evolución de 5 niños

Lilian Rubilar O.¹, Julio Maggiolo M.¹,
Guido Girardi B.², Ramiro González V.¹

Resumen

La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) es un desorden raro y serio, caracterizado por hemorragia alveolar difusa. La etiología es desconocida y el pronóstico impredecible, por lo que se justifica un tratamiento prolongado. *Objetivo:* Describir las características clínicas y respuesta a tratamiento en niños con HPI luego de 5 años de seguimiento. *Diseño:* Serie prospectiva constituida por 5 niños con HPI (2 niñas), rango de edad 9 a 21 años. En 4 pacientes el diagnóstico inicial fue neumonía y el retraso en el diagnóstico en promedio de 2,5 años. Tres pacientes provienen de una zona agrícola, con intenso uso de pesticidas. Todos los pacientes se trataron de acuerdo a un protocolo estandarizado: prednisona (2 mg/kg/d por un mes y luego 1 mg/kg en días alternos), budesonida inhalatoria (800-2 400 µg/d) y azathioprina (2 mg/kg/d) o cloroquina (10 mg/kg/d). Las reacciones adversas observadas fueron osteoporosis (5/5), Sd Cushing (3/5) y opacidades retrocapsulares (2/5). Dos niños detuvieron los episodios de sangrado. Tres han tenido recurrencias en general leves, aunque dos de ellos han presentado una hemorragia severa, uno requirió ventilación mecánica. No observamos fallecidos. Una paciente presentó un embarazo sin incidentes, naciendo un niño sano. Los test de función pulmonar iniciales fueron normales en 3, restrictivo leve en 1 y obstructivo leve en otro. En el seguimiento se observó cambios en 2 pacientes, desde normal a restrictivo y desde obstructivo leve a moderado. La TAC de tórax inicial fue normal en 2 niños, 2 mostraron infiltrados alveolares y 1 intersticiales. En el seguimiento permanece normal en 2 pacientes y el resto muestra infiltrados intersticiales. *Conclusión:* Usando el protocolo terapéutico descrito, si bien nuestra serie es pequeña, no se observa mortalidad a 5 años de seguimiento. Pensamos que el uso de corticoides inhalatorios permite reducir los efectos secundarios de los esteroides sistémicos.

(Palabras clave: Hemosiderosis pulmonar idiopática, hemosiderófagos, hemoptisis, budesonida).

Rev Chil Pediatr 74 (2); 186-192, 2003.

Idiopathic pulmonary haemosiderosis in children: a 5 year follow up

Idiopathic pulmonary haemosiderosis (IPH) is a rare and serious disorder characterised by diffuse alveolar haemorrhage. Its aetiology is unknown but owing to its unpredictable prognosis long term treatment is justified. *Objective:* to describe the clinical and therapeutic characteristics of children with IPH during 5 years of follow up. *Design:* this prospective

1. Médico. Unidad Broncopulmonar. Hospital Exequiel González Cortés.

2. Médico. Profesor Titular. Universidad de Chile. Campus Sur.

study reports our experience with 5 children (3 males) aged 9 to 21 years with IPH. In 4 the initial diagnosis was pneumonia, with an average delay in the diagnosis of IPH of 2.5 years. 3 children came from agricultural zones where pesticides are frequently used. All children were treated with a standard protocol of prednisone 2 mg/kg/day for 1 month followed by 1 mg/kg every other day, plus inhaled budesonide 800-2 400 ug/day and the addition of azathioprine 2 mg/kg/day or chloroquine 10 mg/kg/day. Secondary effects included osteoporosis in 5 children, Cushing syndrome in 3 and retrocapsular opacities in 2. After 5 years of treatment 2 children stopped having bleeding episodes, 3 had in general mild episodes in whom 2 had serious bleeding events, one needing mechanical ventilation. There were no deaths. One patient became pregnant without ill effects and delivered a healthy baby. Initial pulmonary function (PFT) tests were normal in 3, mildly restrictive in 1 and mildly obstructive in 1, however during the follow-up period there were changes in the PFT in 2 patients, from normal to mildly restrictive in 1 and from mildly to moderately obstructive in 1. Initial pulmonary CT were normal in 2, 2 had a pattern of alveolar infiltrates and one interstitial infiltrates, follow up CT scans remained normal in 2 patients and showed interstitial infiltrates in the rest. *Conclusions:* Using this protocol in a small series of IPH there were no deaths after five years of follow up. We speculate that the use of inhaled steroids can reduce the secondary effects of oral steroids in IPH.

(Key words: idiopathic pulmonary haemosiderosis, haemosiderin laden macrophages, haemoptysis, budesonide).

Rev Chil Pediatr 74 (2); 186-192, 2003.

INTRODUCCIÓN

La Hemosiderosis Pulmonar Idiopática (HPI) es una enfermedad de causa desconocida, poco frecuente y en muchas ocasiones grave. En la mayoría de los pacientes se presenta en la primera década de la vida, sin predilección en cuanto a sexo. Esta condición ocurre en ausencia de otras enfermedades asociadas a hemorragia pulmonar¹.

El primer caso publicado en nuestro país por Espinoza J, data del año 1958², luego aparecen reportes de pequeñas series en Chile.

Las manifestaciones clínicas son secundarias al sangrado intraalveolar difuso, que se puede presentar de dos maneras: como la clásica tríada de anemia, hemoptisis e infiltrados pulmonares³, con crisis de hemoptisis de diferente cuantía, en ocasiones de gran magnitud, pudiendo poner en riesgo la vida del paciente y en otras no se evidencia clínicamente. Además, en la fase aguda se puede presentar fiebre, taquicardia, polipnea, tos, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia transitoria, leucocitosis y la Rx Tórax se evidencian imágenes pulmonares condensantes, especialmente en los hilos y en ambas bases, durando 2 a 3 días, confundiendo con una neumonía, lo que hace

retrasar el diagnóstico, luego se observa un patrón reticular intersticial, normalizándose en 10 a 12 días del inicio. La otra modalidad de presentación es en forma insidiosa por pérdida crónica de sangre, manifestándose como anemia ferropriva, la que es refractaria a la terapia con hierro, la sangre deglutida puede simular una hemorragia digestiva. Además, se presentan síntomas respiratorios recurrentes o crónicos, tales como tos, disnea, sibilancias, crépitos, cianosis. Al existir episodios repetidos de sangrado, en ambas modalidades se llega a la fibrosis pulmonar progresiva. Siendo esta enfermedad recurrente obliga a mantener un tratamiento continuo a largo plazo, que no sólo evita la muerte, la que es impredecible, sino que también mejora la calidad de vida en muchos pacientes, reportándose mejoría sólo en casos muy esporádicos^{3,4}.

Por último, para el diagnóstico de la HPI es necesaria la presencia de hemosiderófagos > 20% en el lavado broncoalveolar (LBA)^{5,6}.

Nuestro propósito es presentar la experiencia de la Unidad en los últimos años, en 5 pacientes con HPI, describiendo las dificultades en el diagnóstico, las diferentes evoluciones clínicas, las modalidades terapéuticas utilizadas y las reacciones adversas a medicamentos (RAM).

CASOS CLÍNICOS

Se efectuó un estudio descriptivo, prospectivo de 5 pacientes con HPI, con un rango de edad de 9 a 21 años, entre los años 1996 a 2001, diagnosticados por clínica, presencia de hemosiderófagos (> 85%) en el LBA y en ausencia de enfermedad extrapulmonar.

Son de sexo masculino 3: pacientes 3, 4 y 5 y femenino 2: pacientes 1 y 2. Tres de los niños (pacientes 1, 3 y 4), proceden de la misma zona rural, con intensa actividad agrícola (VI región).

Las variables definidas para ser seguidas en forma prospectiva son: dificultades en el diagnóstico; latencia en el diagnóstico; tratamiento usado; RAM con las modalidades terapéuticas utilizadas; evolución a fibrosis (evidenciada en la Rx tórax y TAC tórax) y seguimiento de la función pulmonar a través de espirometría (tabla 1).

El estudio efectuado a todos los niños incluye:

- Estudio básico inicial: hemograma; Rx tórax; LBA.
- Estudio para descartar HP Secundaria: Evaluación cardiológico mediante ecocardiograma inicial y durante la evolución cada 12 meses. Evaluación de la función renal con orina completa, creatininemia al inicio y luego cada 12 meses. Estudio inmunológico (sólo inicial): complemento, factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, ANCA, Ac. anti DNA nativo, precipitinas anti leche de vaca y Ac antigliadina. Además exámenes para descartar otras causas de anemia y alteraciones de la coagulación.
- Estudio de seguimiento: i) De la enfermedad: hemograma mensualmente y luego

cada 3 a 6 meses; Rx tórax mensual y posteriormente cada 3 meses o en caso de sangrado; TAC tórax inicial y cada 2 a 3 años; espirometría anual; gases arteriales pre y post ejercicio según evolución; LBA según necesidad. ii) De las RAM: hemograma semanal y posteriormente cada 6 meses; pruebas hepáticas semanales y luego cada 6 meses; glicemia, calcemia, fosfemia semanales y posteriormente cada 6 meses. Evaluación oftalmológica inicial y luego según indicación del oftalmólogo. Rx huesos largos mensual y posteriormente cada 12 meses. Ecocardiograma anual.

Los 5 pacientes recibieron un esquema de tratamiento triasociado de Prednisona (1-2 mg/kg/d) por 1 a 3 meses, para seguir con 0,5 a 3 mg/kg en días alternos. Budesonida en rangos de 800 a 2 400 µg/d, aumentándose la dosis al momento de iniciar la disminución de la dosis de Prednisona o bien frente a la presencia de hemoptisis intercurrente. Azathioprina a razón de 0,5 a 1 mg/kg/d. En un niño (paciente 3) que mantuvo sangrado, se continuó con Prednisona diaria y se cambió Azathioprina por Cloroquina (10 mg/kg/d).

Los hechos más relevantes de cada caso clínico se describen a continuación:

- Paciente 1, Fecha de nacimiento (FN): 3/3/83, con antecedente de enfermedad de Graves (diciembre/93), enfermedad de Hashimoto (septiembre/96), en tratamiento con Propiltiouracilo y Propranolol, desde diciembre/96 hasta noviembre/98 (alta). A los 13 años (noviembre/96) presenta un primer episodio de hemoptisis, asociado a infiltrados pulmonares alveolares bilaterales en la Rx tórax (figura 1) y anemia, interpretado inicialmente como neumonía, se diagnosticó

Tabla 1. Función pulmonar y TAC tórax

Paciente	Función pulmonar		TAC tórax	
	Inicial	Actual	Inicial	Actual
1	Normal	Normal	Normal	Normal
2	Normal	Normal	Normal	Normal
3	Normal	Restringido leve	Infiltrados alveolares	Infiltrados intersticiales
4	Restringido leve	Restringido leve	Infiltrados intersticiales	Infiltrados intersticiales
5	Obstrutivo leve	Obstrutivo moderado	Infiltrados alveolares	Infiltrados intersticiales

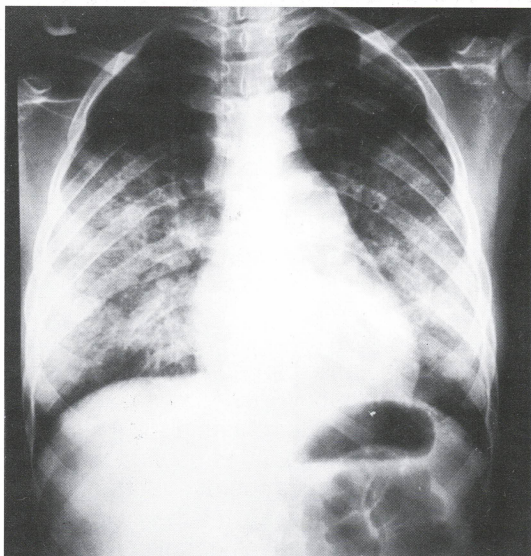


Figura 1. Rx tórax: hemorragia pulmonar bilateral (paciente 1).

HPI con una latencia de 2 a 3 días, iniciando tratamiento. Presentó dos recaídas en relación a una infección respiratoria aguda (IRA), con descenso del hematocrito en 3 a 4 puntos, sin manifestaciones radiológicas (enero/98 y septiembre/98), ambas se manejaron volviendo a Prednisona a dosis más altas y diarias durante 7 días. Desde septiembre/98 a septiembre/99 manifiesta tos con expectoración hemorrágica escasa, sin otros eventos. En marzo/00 acude a control con un embarazo de 7 semanas de gestación por ecografía, se suspende de inmediato Azathioprina, manteniendo Prednisona 20 mg en días alternos y se aumenta Budesonida a 2 400 µg/día. El embarazo controlado estrictamente con obstetra semanalmente y ecografías seriadas, siguió un curso normal. Se efectuó una cesárea programada en la semana 36, usándose previamente Hidrocortisona 500 mg endovenoso (EV) en bolo y luego 100 mg c/8 h por 7 días. Nació un niño sano, con peso de nacimiento de 2 900 g y talla de nacimiento de 48 cm. En el primer y tercer día postparto presentó una hemoptisis de aproximadamente 50 cc, por lo que se reinició tratamiento con Azathioprina y se suspendió la lactancia materna con Bromocriptina. Ha continuado con expectoración hemoptoica muy escasa (siempre en relación a IRA), sin otros hallazgos. En relación a RAM presenta osteoporosis.

- Paciente 2, FN: 23/11/84, con antecedente de hipertiroidismo con Ac Antimicrosomaes positivos (diciembre/93) tratándose con Propiltiouracilo y Propranolol hasta mayo/98. A los 13 años (enero/97), presenta hemoptisis, asociada a anemia e infiltrados pulmonares algodonosos, que orientaron inicialmente a una neumonía, se diagnosticó HPI, con una latencia de pocos días y se comenzó tratamiento, manteniéndose sin recaídas durante 19 meses (agosto/98), momento en que lo suspende. Al sexto mes sin tratamiento y estando asintomática, se efectúa nueva espirometría, TAC tórax y LBA, siendo normales. Las espirometrías y TAC tórax iniciales también eran normales. Se mantiene hasta la fecha sin evidencias de reactivación presentando una osteoporosis como RAM. Hermano gemelar sin la enfermedad.

- Paciente 3, FN: 29/3/90. Desde los 2 años de edad presenta 7 cuadros interpretados como neumonía, la mayoría febriles y asociados a grados variables de hemoptisis, además de anemia intensa, que lo mantenían con un franco deterioro del estado general. A los 6 años de edad (agosto/96) se le diagnostica HPI, con una latencia de 4 años, iniciándose tratamiento. En pocas semanas se logró una importante recuperación de la actividad física, revirtiéndose la postración a la que había llegado, sin embargo, evolucionó con nuevos episodios de hemoptisis en 7 oportunidades, requiriendo ser hospitalizado en 2 de ellas. Desde el cuarto año de tratamiento (septiembre/00 a diciembre/00) se asistió a un cambio en el patrón de la enfermedad, apareciendo anemia progresiva con palidez y fatigabilidad, sin hemoptisis. En diciembre/00 se decide administrar Cloroquina y suspender Azathioprina, con lo que se recuperó clínica y hematológicamente, sin nuevas hemoptisis durante 10 meses. La TAC de tórax se presenta en la figura 2. Recientemente en relación a un cuadro de IRA, presenta hemoptisis con traducción radiológica. En cuanto a las RAM ha presentado opacidades retrocapsulares, sin que signifique suspensión del tratamiento, Sd. Cushing y osteoporosis.

- Paciente 4, FN: 29/11/81. Desnutrido desde el primer mes, ingresó a CONIN (VI Región) hasta el primer año de vida. A los 11 años (junio/92) presentó palidez y fatigabilidad progresivas con episodios intercurrentes de anemia severa que lo llevaron

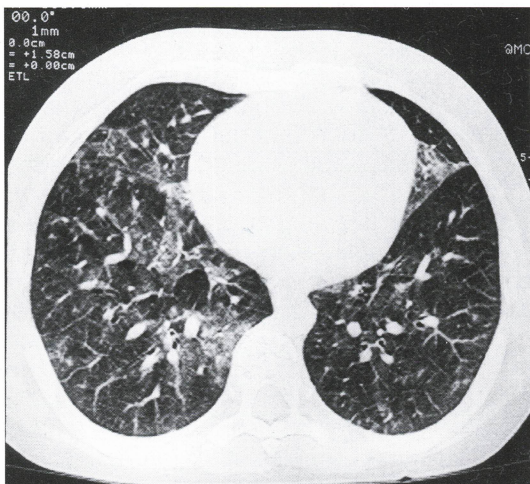


Figura 2. TAC tórax: infiltrados intersticiales en parche (paciente 2).

en dos oportunidades a shock hipovolémico, con requerimiento en todos ellos de transfusión de glóbulos rojos, asociados a infiltrados pulmonares que se interpretaron como edema pulmonar, neumonía en cuatro oportunidades o como anemia severa en tres, sin una causa clara. Nunca presentó hemoptisis o expectoración hemoptoica, como tampoco epistaxis o melena. Durante el estudio se descartó mala absorción, hemorragia digestiva oculta, anemia hemolítica y alteraciones de la coagulación. En octubre/96

(15 años) ante reagudización de la anemia y con Rx tórax que demostraba velamiento bilateral, se efectuó LBA, donde se encontró hemosiderófagos 100% (sin hemoptisis), con una latencia en el diagnóstico de 4 años, iniciando tratamiento, lográndose importante mejoría en la tolerancia al ejercicio, desaparece la anemia y no presentó nuevas hospitalizaciones. Presenta osteoporosis y Sd. Cushing. Hermano gemelar sin evidencias de la enfermedad.

- Paciente 5, FN 11/8/91, con antecedente de displasia broncopulmonar, desnutrición, lo que motivó su ingreso a CONIN de Linares, desde los 3 hasta los 11 meses de edad. Desde los 2 años de vida presenta 6 cuadros caracterizados por infiltrados pulmonares, asociados en muchas ocasiones a hemoptisis que se diagnosticaron como neumonías. A los 7 años (agosto/98), se hace el diagnóstico de HPI, con una latencia de 5 años e inicia tratamiento. Durante la evolución presenta 3 episodios de expectoración hemoptoica en relación a cuadros de IRA, sin traducción radiológica. En marzo/01 al segundo día postvacunación anti influenza, presentó una hemoptisis masiva con shock hipovolémico, la Rx tórax demostró un extenso compromiso alodonomo bilateral, requiriendo ventilación mecánica (VM) durante 5 días. Se administró Hidrocortisona 10 mg/kg/dosis por 10 días (EV), persistiendo la hemoptisis, por lo que se cambió a Metilprednisolona (EV) en pulsos de 10 mg/kg/dosis durante 3 días, obteniéndose una buena res-

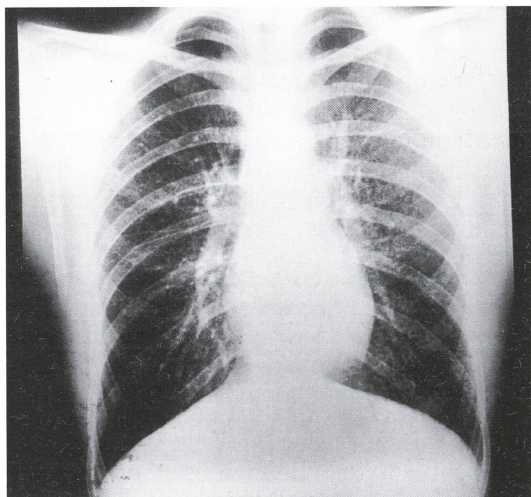


Figura 3. Rx tórax: infiltrados intersticiales difusos (RJO).

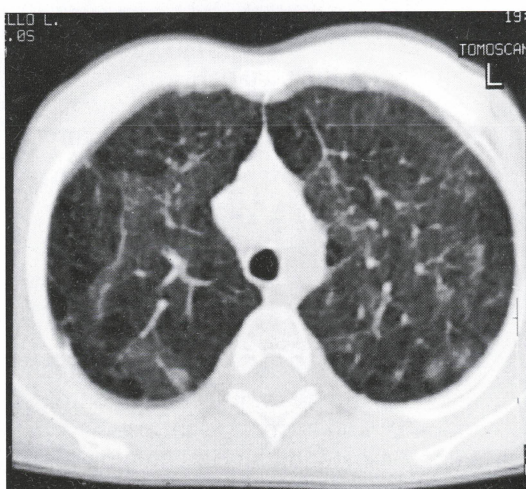


Figura 4. TAC tórax: hemorragia pulmonar bilateral, con zonas algodonasas (LTL).

puesta. Luego se continuó con el esquema habitual. Presenta como RAM osteoporosis, Sd. Cushing, opacidades retrocapsulares sin progresión.

DISCUSIÓN

La HPI es una entidad que se caracteriza clásicamente por la tríada de anemia, hemoptisis e infiltrados intersticiales pulmonares³, siendo necesario para el diagnóstico la presencia de hemosiderófagos > 20% en el LBA^{5,6}, sin evidencias de enfermedades reconocidamente asociadas a hemorragia pulmonar¹. Esta forma de presentación se observó en 4 pacientes, siendo reconocida precozmente sólo en 2 de ellos. En todos se planteó inicialmente el diagnóstico de neumonía (falsas neumonías). En el quinto niño se manifestó como un síndrome anémico, sin hemoptisis evidente y con escasos síntomas respiratorios, todo lo cual hizo retrasar el diagnóstico. Cabe mencionar que las Rx tórax en el período intercrisis son normales o en imagen en "alas de mariposa". En el período de sangrado alveolar activo, las imágenes son indiferenciables de una condensación neumónica, hecho pocas veces comentado, tanto en la literatura internacional⁷ como en la nacional.

Encontramos una amplia variedad de evoluciones clínicas, a pesar del correcto cumplimiento del tratamiento indicado. Dos de nuestros niños presentaron recaídas serias, incluso uno de ellos requirió VM. En otro se asistió a un cambio en el patrón clínico de la enfermedad, de hemoptisis recurrentes evoluciona a una hemorragia mantenida, sin hemoptisis. En 2 pacientes la enfermedad se estabilizó, en una de la niñas existe una posible mejoría tanto clínica como del LBA. Se destaca una mejor evolución en las 2 pacientes de sexo femenino⁸, quienes fueron diagnosticadas en el primer episodio de hemorragia, aun cuando el diagnóstico inicial fue de neumonía y a mayor edad, además las TAC de tórax y función pulmonar fueron normales, a diferencia de los pacientes de sexo masculino, en quienes se apreciaba un deterioro tanto en la imagenología, con aparición de fibrosis, como en las espirometrías, que se hacen restrictivas.

Una de las niñas se embarazó, hecho pocas veces reportado en el extranjero y no descrito en nuestro país, constituyéndose

así en el primer caso publicado en Chile, destacando que tanto el curso del embarazo como del parto con nuestro manejo fue exitoso, a diferencia de lo propuesto en el extranjero, donde se tomaron conductas diferentes, sin resultados satisfactorios^{9,10}.

Pensamos que la asociación de corticoides sistémicos e inmunosupresores, sería el mejor esquema terapéutico¹¹⁻¹⁴, agregando Budesonida inhalatoria en altas dosis, lo que nos permitió disminuir los corticoides sistémicos, hecho planteado en comunicaciones internacionales^{4,15} y no nacionales. Teniendo en cuenta la relación costo-beneficio con respecto al tratamiento, creemos que las RAM si bien las presentaron los 5 pacientes, son tolerables y no observamos infecciones graves. Es de gran interés señalar que no hubo fallecidos en el período observado, situación que se presentaba en años anteriores en nuestra Unidad y que continua describiéndose en series extranjeras^{16,17}. Además no encontramos cor pulmonale, ni otras complicaciones descritas en la literatura³, lo que posiblemente incide en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Destacamos que para el control de una hemorragia aguda, fue útil el uso de bolos de Metilprednisolona¹⁸, terapia que también ha dado buenos resultados en otras patologías como en enfermedades pulmonares intersticiales crónicas.

A diferencia de lo descrito en la literatura que menciona un factor hereditario¹⁹, si bien nuestra serie es pequeña, nosotros no lo encontramos, más aún, 2 de los niños fueron producto de embarazo gemelar, con hermano sin evidencias de la enfermedad.

Se ha descrito en el extranjero y no en nuestro país, la asociación epidemiológica entre HPI y uso de plaguicidas^{20,21}, hecho que merece ser tomado en consideración, dado que 3 de nuestros niños procedían de la misma zona rural, con intenso uso de pesticidas, sin embargo, estamos conscientes que se requiere más evidencias para establecer dicha relación.

La mayor parte de las recurrencias de la enfermedad aparecieron en el curso de IRA leves.

Finalmente, nuestros pacientes en la actualidad desarrollan sus actividades habituales sin mayores limitaciones. Usando el protocolo terapéutico descrito, si bien nuestra serie es pequeña, no observamos mortalidad a 5 años de seguimiento.

Planteamos que el uso de corticoides inhalatorios permite reducir los efectos secundarios de los corticoides sistémicos.

REFERENCIAS

- 1.- *Soergel KH, Sommers SC*: Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related síndromes. *Am J Med* 1962; 32: 499-511.
- 2.- *Espinoza J, Simppendorfer E, Hasbún J*: Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Rev Chil Ped* 1958; 29: 20-2.
- 3.- *Burdach R, Inzulza M, Almazán C, Barrera F*: Hemosiderosis pulmonar idiopática. *Rev Chil Ped* 1982; 53: 319-24.
- 4.- *Kiper N, Gocmen A, Ozcelik, et al*: Long-term clinical course of patient with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994): prolonged survival with low dose corticosteroid therapy. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 180-4.
- 5.- *Pere-Arellano JL, Losa-García JE, García Macías MC, et al*: Hemosiderin-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid. *Acta Cytol* 1992; 36: 26.
- 6.- *Sherman JM, Winnie G, Tomasén MJ, et al*: Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. *Chest* 1984; 86: 409.
- 7.- *Albelda SM, Geffer WB, Epstein DM, Miller WT*: Diffuse pulmonary hemorrhage: A review and classification. *Radiology*. 1985; 154: 289-97.
- 8.- *Chrysanthopoulos C, Cassimos C, Parnagiotidou C*: Prognostic criteria in idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 123-5.
- 9.- *Louie S, Russel LA, Richeson RB, Cross CE*: Circulating immune complexes with pulmonary hemorrhage pregnancy in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1993; 104: 1907-9.
- 10.- *Miralles F, Torres J, Robles M*: Pregnancy in patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis. Presentation of a case. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 317-31.
- 11.- *Rossi GA, Balzano E, Battistini E, et al*: Long-term prednisone and azathioprine treatment of a patient with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 176-80.
- 12.- *Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, et al*: Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721-5.
- 13.- *Bush A, Sheppard MN, Warner J*: Cloroquine in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 625.
- 14.- *Zaki M, Alsaleh Q, Almutari G*: Effectiveness of Cloroquine therapy in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 125-6.
- 15.- *Goran E*: Budesonide inhalation to treat idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Lancet* 1985; 1: 981-2.
- 16.- *Grill C, Szogi S, Bogren H*: Fulminant idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Acta Med Scand* 1962; 171: 329-34.
- 17.- *Montana E, Etzel RA, Allan T, et al*: Environmental risk factors associated with pediatric idiopathic pulmonary hemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland community. *Pediatrics* 1997; 99: 5.
- 18.- *Ohga S, Nomura A, Suga N, et al*: Liposteroid against refractory pulmonary hemorrhage in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 687-90.
- 19.- *Matsaniotis N, Karpouzas J, Apostolopoulou E, Messaritakis J*: Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Arch Dis Child* 1968; 43: 307-9.
- 20.- *Cassimos CD, Chrysanthopoulos C, Panagiotidou C*: Epidemiologic observations in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Pediatr* 1983; 102: 698-702.
- 21.- *Kayser K, Plodziszevka M, Waitr E, et al*: Diffuse pulmonary hemosiderosis after exposure to pesticides. A case report. *Respiration* 1998; 65: 214-8.