

Síndrome de Goodpasture asociado a vasculitis ANCA positivo: presentación de un caso clínico

David González-Kladiano,* Sergio Armando-Calderón,** Carlos Cano-Ramírez,*** Danny Soria-Céspedes****

RESUMEN

El síndrome de Goodpasture también conocido como enfermedad antimembrana basal glomerular es una enfermedad autoinmune que involucra a la membrana basal glomerular del riñón y a la membrana basal alveolar del pulmón causando un rápido y progresivo deterioro en la función renal. Se manifiesta clínicamente por oliguria, hematuria e insuficiencia renal aguda y en muchos casos se acompaña de tos con expectoración hemoptoica e insuficiencia respiratoria. El paciente con este síndrome experimenta glomerulonefritis rápidamente progresiva y es de suma importancia el tratamiento temprano para lograr la remisión de la enfermedad y evitar la diálisis. Presentamos el caso de un hombre de 55 años de edad, quien fue admitido en el servicio de Urgencias del Centro Médico ABC por presentar oliguria, insuficiencia renal aguda y tos de 15 días de evolución, esto secundario a glomerulonefritis rápidamente progresiva y alveolitis hemorrágica con la presencia simultánea de títulos altos de anticuerpos antimembrana basal glomerular (AMBG), así como anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). A pesar de iniciar oportunamente el tratamiento específico con hemodiálisis, plasmaféresis, ciclofosfamida y metilprednisolona. El paciente falleció tres semanas después. Por tanto, los pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva deben ser diagnosticados y tratados de manera temprana, ya que es una enfermedad con alta mortalidad. El objetivo del presente trabajo es discutir el estudio y tratamiento del paciente con enfermedad antimembrana basal glomerular acompañada de hemorragia pulmonar.

Palabras clave: Síndrome de Goodpasture, anticuerpos antimembrana basal glomerular, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos, glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Nivel de evidencia: IV.

Goodpasture Syndrome associated with ANCA positive vasculitis: case report

ABSTRACT

Goodpasture's syndrome also known as anti-GBM antibody disease is an autoimmune disease involving the kidney glomerular basement membrane and lung alveolar basement membrane causing rapid and progressive deterioration in renal function, manifested clinically by oliguria, hematuria and acute renal failure accompanied by cough with bloody sputum and occasionally respiratory failure. The patient with this syndrome experience rapid acute renal failure and early treatment is critical to achieve remission of the disease and prevent kidney dialysis. We report the case of 55 years-old man who was admitted to the emergency department of the ABC Medical Center, with oliguria, hematuria, acute renal failure and cough of 15 days of evolution, secondary to rapidly progressive glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage, with the simultaneous presence of high titers of anti-GBM antibodies and antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). Despite timely initiate specific treatment with hemodialysis, plasmapheresis, cyclophosphamide and methylprednisolone. The patient died three weeks later. Then, the patients with rapidly progressive glomerulonephritis must have an early diagnosis and treatment because it has a high mortality rate. The aim of this paper is to discuss the study and treatment of patients with antibodies to GBM accompanied by pulmonary hemorrhage.

Key words: Goodpasture's syndrome, antiglomerular basement membrane, antineutrophil cytoplasm antibodies, rapidly progressive glomerulonephritis.

Level of evidence: IV.

* Servicio de Urgencias.

** Residente de Medicina Interna.

*** Servicio de Nefrología.

**** Departamento de Patología Quirúrgica.

Hospital ABC campus Observatorio.

Recibido para publicación: 22/03/13. Aceptado: 29/04/13.

Correspondencia: Dr. David González Kladiano FACP

Servicio de Urgencias del Hospital ABC campus Observatorio Tel: 52308161.

E-mail: dgkladiano@gmail.com

Abreviaturas:

ANA's: Anticuerpos antinucleares.

ANCA: Anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos.

AMBG: Anticuerpos antimembrana basal glomerular.

BUN: Nitrógeno de urea sanguíneo.

MDRD: Modificación de la dieta en enfermedad renal.

p-ANCA: Perinuclear, anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (AMBG) conocida también como síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmune rara con una incidencia de un caso por millón. Afecta cualquier grupo de edad, sin embargo tiene una distribución bimodal, el primer pico es en hombres jóvenes fumadores en la tercera década de la vida que cursan con glomerulonefritis y hemorragia pulmonar, y el segundo pico es en hombres o mujeres en la sexta o séptima décadas de la vida con enfermedad limitada al riñón. En jóvenes adultos afecta más a hombres que a mujeres, con una relación de 6:1. En etapas más tardías la incidencia es igual en ambos sexos.¹ Generalmente tiene una presentación similar a otras formas de glomerulonefritis rápidamente progresivas con oliguria de inicio repentino, hematuria e insuficiencia renal aguda, acompañada de disnea y tos con hemoptoicos. La enfermedad es más grave en jóvenes, produciendo hemoptisis y anemia aguda.²

El examen de orina presenta hematuria, proteinuria en rango no nefrótico, con sedimento activo. La biometría hemática con anemia, y la química sanguínea tiene incremento de azoados. La radiografía de tórax generalmente muestra infiltrados intersticiales bilaterales sugerentes de hemorragias alveolares. El diagnóstico se confirma con la detección de AMBG en sangre, además de su detección por estudios de inmunofluorescencia en la biopsia renal. Se ha encontrado que hasta un 30% de los pacientes con AMBG pueden presentar ANCA positivos compatibles, pero no necesariamente con signos de vasculitis sistémica.

El objetivo del presente trabajo es discutir el estudio y tratamiento del paciente con enfermedad anti-membrana basal glomerular acompañado de hemorragia pulmonar.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Hombre de 55 años con el único antecedente de tabaquismo intenso desde su juventud, quien presenta desde hace dos semanas gran ataque al estado general posterior a un cuadro infeccioso de vías aéreas superiores que se acompañaba de náusea, vómito, lumbalgia y oliguria. Su médico le realizó endoscopia que no mostró datos relevantes; sin embargo, los estudios de laboratorio presentaron creatinina de 12 mg/dL. Cuatro días después, el paciente fue atendido en el servicio de Urgencias y se le realizaron los siguientes estudios de laboratorio y gabinete: hemoglo-

bina 10.2 g/dL, con anemia microcítica e hipocrómica y leucocitosis de 11,300 mm³, BUN 149 mg/dL, creatinina 17.8 mg/dL y con tasa de filtración glomerular calculada por MDRD de 3 mL por minuto, proteína C reactiva 15.7 mg/L, velocidad de sedimentación globular 79 mm/h.

La placa de tórax presentó engrosamiento intersticial difuso bilateral con derrame pleural bilateral y engrosamiento septal y peribronquial en bases pulmonares. El ultrasonido renal presentó alteración de la relación corticomedular con aumento en la ecogenicidad parenquimatosa en ambos riñones. La tomografía de tórax tuvo cambios secundarios a fibrosis pulmonar con derrame pleural bilateral y ocupación incipiente del espacio aéreo en ambas bases pulmonares (*Figura 1*).

Con los resultados obtenidos se iniciaron estudios para enfermedades autoinmunes con los siguientes resultados: ANA's (-), ANCA títulos positivos 1:61 para p-ANCA, anticuerpos AMBG positivos a título > 1:72, niveles de complemento normales y complejos inmunes circulantes normales. Se realizó biopsia renal percutánea que mostró glomerulonefritis con proliferación extracapilar y necrosis focal, con datos

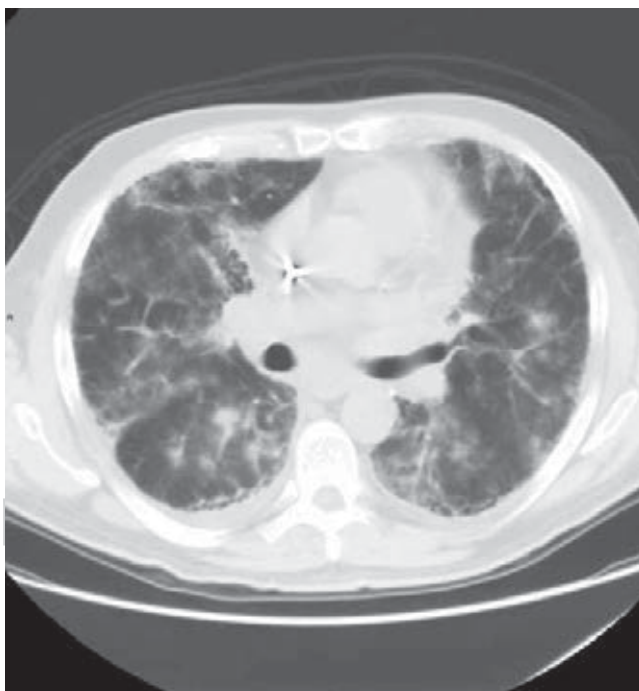


Figura 1. Imagen de tomografía computada de tórax con ventana para pulmón. A nivel basal se identifica patrón en panal compatible con fibrosis pulmonar, además de imágenes en roseta que sugieren ocupación incipiente del espacio aéreo.

histológicos de necrosis tubular aguda. Por inmunofluorescencia hubo depósito focal mesangial y en la membrana basal glomerular con IgG, C3, kappa y lambda, sin patrón lineal evidente (*Figura 2*).

El paciente se sometió a hemodiálisis y plasmaféresis, así como a la administración de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida; sin embargo, sus condiciones generales no mejoraron y a las 72 horas de evolución presentó hemoptoicos y datos de insuficiencia respiratoria, por lo que se trasladó a la unidad de cuidados intensivos donde se decidió intubación endotraqueal y asistencia ventilatoria. Se continuó manejo con metilprednisolona, ciclofosfamida y plasmaféresis con resultados poco favorables. La familia solicitó su traslado a otra institución, donde el paciente falleció a los 10 días siguientes.

DISCUSIÓN

El síndrome de Goodpasture fue descrito por primera vez por Ernest Goodpasture³ en un paciente masculino de 18 años, quien desarrolló insuficiencia renal aguda y hemoptisis durante la epidemia de influen-

za de 1918, y no fue hasta 1958 que Stanton y Tange⁴ acuñaron el término de «síndrome de Goodpasture», cuando describieron nueve casos de pacientes con hemorragia alveolar e insuficiencia renal aguda. En 1964, Scherer y Grossman⁵ encontraron en cortes de riñón y de pulmón de dos pacientes, anticuerpos séricos contra el riñón, asociados a depósitos lineales de inmunoglobulina; estos autores fueron los primeros en demostrar el origen inmunológico de esta enfermedad. Al año siguiente, Duncan y colaboradores,⁶ por microscopia electrónica, demostraron depósitos electrón-densos en el riñón, y de esta manera se estableció la estrecha relación entre el cuadro clínico y los anticuerpos séricos dirigidos contra un antígeno renal.⁷

El síndrome de Goodpasture está producido por la formación de autoanticuerpos, generalmente IgG (rara vez IgA o IgM) contra la cadena alfa 3 del colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular, que da como resultado lesión destructiva del glomérulo. En el riñón se produce glomerulonefritis necrosante focal con formación de semilunas (proliferación extracapilar) en los glomérulos, que se manifiesta clí-

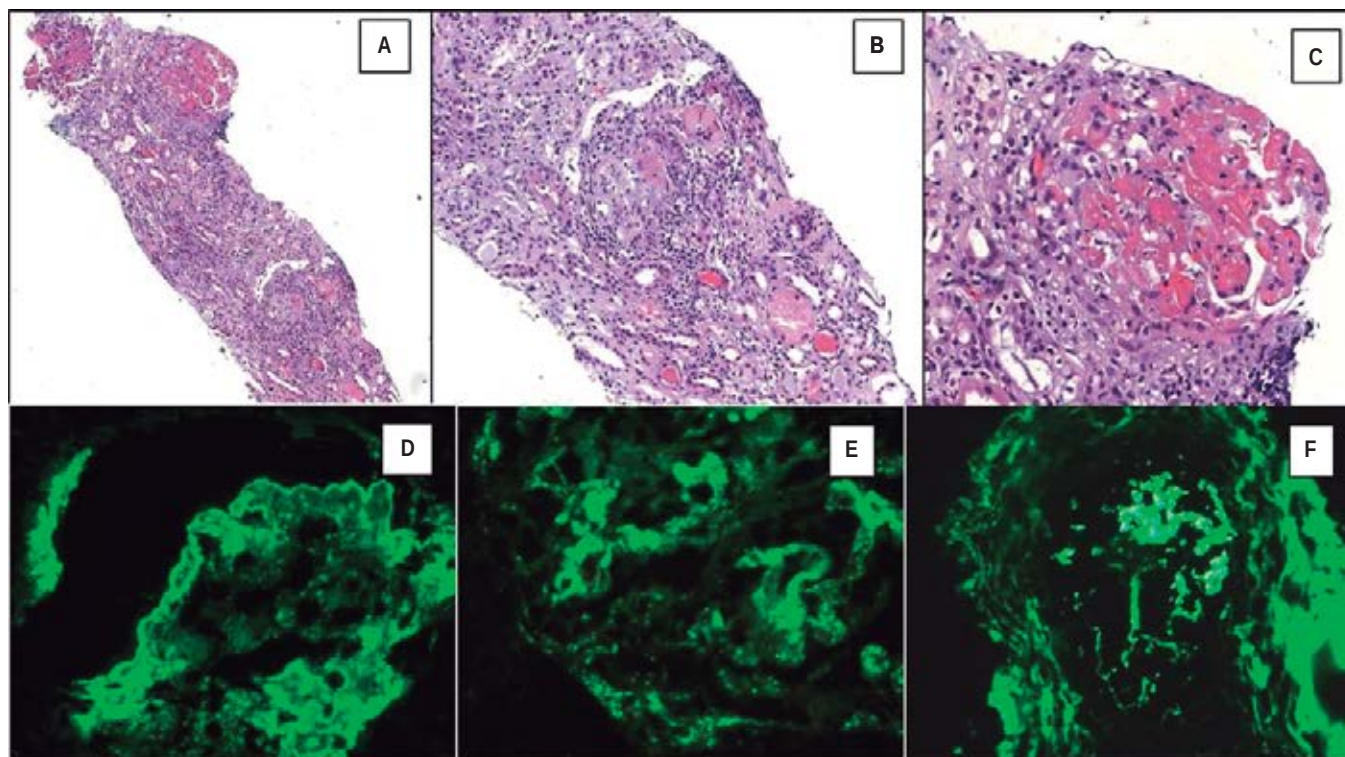


Figura 2. Muestra de biopsia renal con glomerulonefritis con proliferación extracapilar y necrosis focal. En A, B y C se observa corteza renal con glomérulos que muestran semilunas celulares, con eritrocitos extravasados e infiltración de polimorfonucleares, linfocitos, con cariorrexis y el ovillo capilar glomerular retraído. En D, E y F la inmunofluorescencia muestra depósito focal mesangial y en la membrana basal glomerular de IgG, C3, kappa y lambda.

nicamente como glomerulonefritis rápidamente progresiva, y cuando ocurre acompañado de hemorragia pulmonar por alveolitis necrosante se denomina síndrome de Goodpasture.

Se desconoce con certeza qué desencadena la formación de autoanticuerpos, pero se ha reportado que factores ambientales como la exposición a químicos como solventes hidrocarbonados, paraquat, polvo de metales, uso de drogas como cocaína y los más frecuentes, tabaquismo e infecciones virales, pueden predisponer a desencadenar el síndrome e influir en su presentación clínica en aquellos individuos susceptibles.⁸ Hay varios reportes de casos que sugieren la presencia de un mismo agente infeccioso o ambiental en la patogenia de la enfermedad; sin embargo, hasta el momento no se ha identificado ninguno específico.⁹ El tabaquismo tiene una influencia importante en el grado de lesión pulmonar, de hecho la hemorragia pulmonar casi está confinada a este grupo; sin embargo, también se ha presentado después de exposición a hidrocarburos (solventes inhalados) y en inhalación por cocaína.¹⁰

Está bien establecido que entre los factores de mal pronóstico se incluye oliguria, creatinina mayor a 5.7 mg/dL, insuficiencia renal que requiere diálisis en el momento de hacer el diagnóstico y la presencia de un número mayor al 50% de glomérulos con proliferación extracapilar en la biopsia renal.⁸ La hemorragia pulmonar se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes (habitualmente fumadores) y la glomerulonefritis aguda como única manifestación se observa en pacientes mayores.¹¹

El diagnóstico se establece con la detección de anticuerpos AMBG, ya sea en la circulación o en la biopsia renal. Existe una clara correlación entre los niveles de anticuerpos AMBG y la severidad del daño renal; sin embargo, el patrón de daño alveolar es independiente de los niveles de éstos.⁸

La biopsia renal es esencial para el diagnóstico y el tratamiento. Los cambios histológicos iniciales incluyen mínima expansión mesangial e hiperplasia celular, que son seguidos por el desarrollo de glomerulonefritis focal y segmentaria, a menudo acompañada de una importante infiltración con neutrófilos, que progresa hacia glomerulonefritis necrosante focal con ruptura de los capilares glomerulares y salida de sangre hacia el espacio de Bowman. Esto da lugar a la formación de semilunas celulares compuestas de células epiteliales parietales, células epiteliales viscerales y células inflamatorias. Es característico que todas las semilunas estén en la misma etapa, lo que refleja la naturaleza explosiva de la enfermedad y la

distingue de otras formas de glomerulonefritis necrosantes. En la mayor parte de los casos se encuentra depósito lineal de anticuerpos contra la membrana basal glomerular. Los anticuerpos que se detectan son generalmente de tipo IgG y C3; sin embargo, en una tercera parte se puede detectar IgA o IgM.^{8,10}

Los ANCA deben ser solicitados en todo enfermo con glomerulonefritis rápidamente progresiva con o sin hemorragia pulmonar, ya que estos pacientes pueden cursar con vasculitis sistémica como granulomatosis con poliangitis (enfermedad de Wegener), granulomatosis con eosinofilia (síndrome de Churg Strauss) o poliangitis microscópica. La enfermedad por anticuerpos AMBG y las vasculitis sistémicas no solamente tienen presentaciones clínicas similares, sino que también entre un 10 a 38% de los pacientes con enfermedad por anticuerpos AMBG tiene ANCA positivos, habitualmente del tipo antimieloperoxidasa (p-ANCA) al inicio de la enfermedad, y pueden tener signos de vasculitis sistémica o una grave respuesta inflamatoria.⁸ Pusey y colaboradores¹² hablan de pacientes «doblemente positivos», y en la revisión retrospectiva llevada a cabo por estos autores encontraron 27 pacientes con anticuerpos AMBG y ANCA positivos, en los que la hemorragia pulmonar se presentó en un 44% y la biopsia renal mostró formación de semilunas en los glomérulos en forma diseminada en la mayoría de los casos, de tal manera que la sobrevivencia a un año fue de 52% y sólo 26% de los pacientes permaneció con función renal libre de diálisis. Del grupo de pacientes que fue dependiente de diálisis desde el momento de la presentación (68%), ninguno recuperó la función renal a pesar del tratamiento con inmunosupresores con o sin plasmaféresis. El caso que presentamos es semejante a los casos de la serie anterior en los que la gravedad de la insuficiencia renal por enfermedad por anticuerpos AMBG predomina sobre las manifestaciones de vasculitis y presentan una elevada mortalidad, en caso de supervivencia, una poco probable recuperación de la función renal.¹³

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos. La anemia es frecuente, a menudo hipocrómica y microcítica, hay incremento en la velocidad de sedimentación globular y en otros marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, sobre todo si hay vasculitis concomitante. El incremento en el BUN y en la creatinina es evidente una vez que se presenta insuficiencia renal aguda que se acompaña de sedimento urinario anormal, característico de glomerulonefritis por la presencia de proteinuria en rango no nefrótico y de hematuria

macroscópica o microscópica, así como de cilindros hemáticos. Los electrolitos séricos son importantes para evaluar las manifestaciones de la insuficiencia renal que contribuyen a incrementar la morbilidad y la mortalidad, como: hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica.

En la radiografía de tórax pueden observarse infiltrados pulmonares en parches o difusos en los casos de hemorragia pulmonar; o bien, puede ser normal.

La enfermedad por anticuerpos AMBG es una de las tres variedades de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Aun cuando algunos pacientes pueden manifestar al inicio una relativa insuficiencia renal leve, es característico de esta enfermedad progresar a insuficiencia renal grave si no es tratada rápidamente. Antes del tratamiento moderno todos los pacientes fallecían por insuficiencia renal o hemorragia pulmonar.

El tratamiento de elección es la plasmaféresis para eliminar los anticuerpos AMBG circulantes y otros mediadores de inflamación como factores del complemento. Además de la combinación de corticoesteroides y ciclofosfamida para inhibir la producción adicional de anticuerpos. La plasmaféresis es el método más eficaz para remover rápidamente los nocivos anticuerpos AMBG. Una revisión a los reportes comunicados sugiere que del 40 al 45% de los pacientes se beneficiarán al remitir su enfermedad o al no progresar a insuficiencia renal terminal cuando sean tratados con plasmaféresis en combinación con inmunosupresores; sin embargo, la recuperación es mucho más probable en aquellos pacientes que inician el tratamiento antes de que se presente la oliguria, y es muy rara en aquellos pacientes que requieren diálisis o tienen 100% de semilunas en los glomérulos en la biopsia renal.⁸ La duración del tratamiento con plasmaféresis va a depender de la eliminación de los anticuerpos AMBG; su aplicación es habitualmente exitosa y permite reducir los niveles de anticuerpos AMBG a niveles casi normales, y en ocasiones puede continuarse por más tiempo si los niveles de anticuerpos aún son detectables dentro de las primeras dos semanas. La detección de ANCA es clínicamente relevante, ya que estos pacientes pueden presentar enfermedad renal y sistémica más susceptible de ser tratada que aquellos que únicamente tienen anticuerpos AMBG.^{8,12}

Debe iniciarse la diálisis renal de inmediato en pacientes con insuficiencia renal grave, y deben ser

tratados los trastornos electrolíticos como hiperpotasemia.

CONCLUSIÓN

Aun cuando el síndrome de Goodpasture asociado a vasculitis ANCA positivo presenta una baja prevalencia en la población, el diagnóstico temprano y oportuno de este síndrome permite una evolución favorable y un mejor pronóstico; sin embargo, cuando el diagnóstico es realizado en presencia de falla renal avanzada, su pronóstico para la función renal y para la vida es sombrío.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bazari H, Guimaraes AR, Kushner YB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 20-2012: A 77 year old man with leg edema, hematuria, and acute renal failure. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2503-2515.
2. Zeidner JF, Ostrin EJ, Sydnor E, Fine D, Sperati CJ. The tissue's the issue. *Am J Med*. 2010; 123: 420-422.
3. Goodpasture EW. Landmark publication from The American Journal of the Medical Science: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci*. 2009; 338: 148-151.
4. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary hemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australas Ann Med*. 1958; 7: 132-144.
5. Scherer RL, Grossman MA. Immune aspects of the glomerulonephritis associated with idiopathic pulmonary hemorrhage. *Ann Intern Med*. 1964; 61: 816.
6. Duncan DA, Drummond KN, Michael AF, Vernier RL. Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis. Report of six cases and study of the renal lesion by fluorescent antibody technique and electron microscopy. *Ann Intern Med*. 1965; 62: 920-938.
7. Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. Goodpasture's disease. *Lancet*. 2001; 358: 917-920.
8. Pusey CD, Kalluri R. Pathogenesis and diagnosis of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease. UpToDate. 2012. Accessed Feb/10/2013. Available: www.uptodate.com
9. Sirvent AE, Enríquez R, Andrada E, Amorós F, Gallego JA, Gonzáles C et al. Goodpasture's syndrome in a patient using cocaine. A case report and review of literature. *Clin Nephrol*. 2007; 68: 182-185.
10. Finlay S, Rees AJ. Chapter 29. Goodpasture's syndrome/Anti-glomerular basement membrane disease. In: Lerma E, Berns J, Nissen A (eds.). *Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension*. New York, USA: Lange; 2008.
11. Robledo C, Ruiz J, Rodrigo E, Val F, Arias M. Glomerulonefritis rápidamente progresiva con coexistencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular y anticitoplasma de neutrófilo. *Nefroplus*. 2011; 4: 44-49.
12. Pusey CD. Nephrology forum: Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int*. 2003; 64: 1535-1550.
13. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004; 66: 1535-1540.