

GLOMERULONEFRITIS AGUDA Y HEMORRAGIA PULMONAR: UN DESAFIO DIAGNÓSTICO.

CARLOS WISNIEWSKI, SILVINA DE PEDRO, SILVINA ANDRÉ

Servicio de Clínica Médica. Hospital Interzonal «Dr. José Penna». Láinez 2401. Bahía Blanca. Argentina.

RESUMEN

La presencia de glomerulonefritis aguda y hemorragia pulmonar son característicos de la enfermedad de Goodpasture. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos de la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Acs. anti-MBG) o Enfermedad de Goodpasture, ya que pueden hallarse en otros desórdenes como la Granulomatosis de Wegener, lupus y otras formas de glomerulonefritis agudas. La Granulomatosis de Wegener y la enfermedad de Goodpasture son las causas más comunes de estos desórdenes. La enfermedad de Goodpasture es un desorden autoinmune infrecuente caracterizado por el desarrollo de autoanticuerpos contra la cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo IV, que se encuentra en la

membrana basal glomerular y pulmonar, entre otras. Los pacientes presentan glomerulonefritis rápidamente progresiva y, en aproximadamente dos tercios de los casos, hemorragia pulmonar. La Granulomatosis de Wegener es una enfermedad sistémica caracterizada por una vasculitis necrotizante de los pequeños vasos de etiología desconocida. Está asociada con granulomas inflamatorios en el tracto respiratorio y enfermedad renal glomerular e intersticial. Se presenta el caso de un hombre de 53 años que se interna por síndrome urémico, desarrollando en su evolución una paresia braquio-crural izquierda y una hemorragia pulmonar que lo condujo al óbito, efectuándose un diagnóstico compatible con Síndrome de Goodpasture median-

te la necropsia. Estudios post-mortem mostraron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) positivos y Factor Antinuclear (FAN) negativos. Se realiza una revisión bibliográfica poniendo especial énfasis en el diagnóstico y tratamiento de las dos patologías que más frecuentemente se asocian a este síndrome.

Palabras claves: Síndrome de Goodpasture, Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva, Granulomatosis de Wegener, Hemorragia Pulmonar.

ABSTRACT

Acute glomerulonephritis and pulmonary bleeding are two characteristics of Goodpasture's disease. However, these findings are not specific for the glomerular basal anti-membrane antibody disease (anti-GBM Ab) or Goodpasture's disease, since they can be seen in other disorders such as Wegener's Granulomatosis, lupus and other forms of acute glomerulonephritis.

Correspondencia:

Dr. Carlos Wisniewski C. Láinez 2401. (8000) Bahía Blanca. Argentina.

E-mail: cwisniewski@infovia.com.ar

Recibido: Marzo de 2005

Aceptado: Abril de 2005

Wegener's Granulomatosis and Goodpasture's Disease are the commonest causes for these disorders. Goodpasture's Disease is a rare, autoimmune disorder characterized by the development of antibodies against collagen $\alpha 3$ (IV) chain located in the glomerular and pulmonary basal membrane, among other sites. Patients present rapidly progressing glomerulonephritis and, in about two thirds of the cases, pulmonary bleeding. Wegener's granulomatosis is a systemic disease characterized by a necrotizing angiitis (vasculitis) of the small vessels of unknown origin. It is associated to inflammatory granuloma in the respiratory tract and glomerular and interstitial kidney disease. In this paper, the case of a 53 year old male patient hospitalized due to uremic syndrome is presented. This patient developed left brachio-cubital paresthesia and pulmonary bleeding that caused his death and the diagnosis at the autopsy was Goodpasture's disease. Post-mortem studies showed positive anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) and negative Antinuclear Factor (ANF) antibodies. A review of the literature is carried out focusing especially in diagnosis and treatment of the most frequent pathologies associated to this disease.

Key words: Goodpasture's Disease, rapidly progressing glomerulonephritis, Wegener's Granulomatosis, Pulmonary Bleeding.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Goodpasture (EG) o síndrome pulmonar-renal, no es una entidad única y puede ser causada por un nú-

mero de entidades diferentes, incluyendo varias formas de vasculitis sistémica primaria, crioglobulinemia y lupus (1). Las vasculitis y la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Acs. anti-MBG) son las causas más comunes de glomerulonefritis aguda y hemorragia pulmonar (HP). La denominación de Enfermedad de Goodpasture se reserva a un desorden autoinmune caracterizado por el desarrollo de autoanticuerpos contra el dominio carboxiterminal no colagenoso (NC1) de la cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo IV que se encuentra en la membrana basal glomerular y pulmonar, entre otras (2). Los pacientes presentan una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) y, en aproximadamente dos tercios de los casos, hemorragia pulmonar. La HP parece presentarse sólo en pacientes con alguna injuria pulmonar previa que incrementa la permeabilidad capilar alveolar permitiendo el acceso de los anticuerpos a la membrana basal alveolar (3,4).

La EG es usualmente monofásica y los autoanticuerpos desaparecen en la mayoría de los casos, aún sin tratamiento, entre los 18 y 24 meses (2). Su incidencia es de 0,5-1 casos/millón de habitantes/año y es más común entre los 18-30 y 50-65 años. Afecta por igual a hombres y mujeres (3). Debido a la presentación de síntomas tempranos poco precisos y, a la tendencia un curso rápidamente progresivo de esta enfermedad, es común que el diagnóstico se realice en estadios avanzados (5). La biopsia renal es generalmente necesaria para detectar anticuerpos anti-MBG, que si bien, son muy útiles suelen presentar resultados dispares (4,5).

En la década del 70, se desarrolló la primera terapia combinada efectiva para la nefritis. Actualmente, las terapias utilizadas son muy similares y la hemorragia pulmonar es frecuentemente controlada en días, evitándose el daño renal (4,5).

La Granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis necrotizante de los vasos de pequeño y mediano tamaño, definida por la presencia de granulomas en las vías aéreas superiores e inferiores, frecuentemente, asociada con glomerulonefritis (6). Se caracteriza por la fuerte asociación con anticuerpos anticitoplasma (ANCA-C) que presenta un patrón granular por inmunofluorescencia indirecta (IFI) (7).

La mayoría de los pacientes con esta enfermedad son de raza blanca, con ligero predominio del sexo masculino y, si bien, puede presentarse a cualquier edad, es más común entre los 50 y 60 años (6). La mortalidad sin tratamiento durante dos años es del 93%, sin embargo, este porcentaje disminuyó significativamente desde la introducción de la farmacoterapia inmunosupresora (7).

MATERIALES Y METODOS

Paciente de 53 años con antecedentes de tabaquismo y úlcera duodenal que ingresó a nuestro servicio por síndrome urémico. Estudios hematológicos realizados: hemograma, plaquetas, Tiempo de Protrombina. Estudios de la función renal: urea, creatinina, sodio y potasio. Otros estudios: determinación de glucemia y de las fracciones C3 y C4 del Sistema Complemento. Se realizaron, también, estudios ecográficos nefrourológicos, tomografía encefálica y hemocul-

tivos.

RESULTADOS

Los resultados de los estudios de laboratorio del paciente fueron: HCT: 25%; Hb: 8,6 g/dL; leucocitos: 14.600/mm³ (76%, neutrófilos); plaquetas: 123000/mm³; Tiempo de Protrombina: 15,8" [58%]; glucemia: 154 mg/dL (g/L); urea: 2,15 g/L; creatinina: 0.64 mg/dL; Na: 119 mEq/L; K: 5,2 mEq/L. La fracción C3 del Complemento fue normal y la fracción C4, disminuida. La ecografía nefrourológica informó que ambos riñones presentaban aumento de la ecogenicidad cortical.

Durante el segundo día de internación el paciente presentó paresia braquio-crural izquierda, por lo que se indicó punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo fue incoloro, límpido, red de fibrina ausente, 5 células/ml (80%, mononucleares), glucosa 0,61 g/L, proteínas 0,61 g/l. La tomografía de encéfalo mostró zonas hipodensas difusas bilaterales. El ecocardiograma fue normal y los hemocultivos negativos.

Al sexto día, el paciente desarrolló insuficiencia respiratoria, evidenciándose en la radiografía de tórax infiltrados algodonosos en los 4 cuadrantes, siendo trasladado a terapia intensiva con asistencia respiratoria mecánica. Por razones de falta de disponibilidad, no fue posible realizar serología para Acs. anti-MBG. Se iniciaron pulsos de metilprednisolona ante la fuerte evidencia diagnóstica de Síndrome de Goodpasture. El paciente falleció al décimo día de internación.

La necropsia informó que la causa de muerte fue una hemorragia pulmonar masiva asociada a GNRP con necrosis tubular

aguda. Se observaron, además, ulceración traqueal y signos histológicos de isquemia a nivel de la protuberancia (Figura 1). Los hallazgos fueron compatibles con EG. En la figura 2 se observan espacios alveolares conteniendo abundantes eritrocitos y macrófagos con un pigmento pardo de hemosiderina y se ponen en evidencia por el color azul desarrollado con la Técnica de Perl's (x 40) (Figura 3). La Figura 4 muestra una microfotografía de riñón donde se observan estructuras

glomerulares con semilunas epiteliales parietales (flechas) y numerosos túbulos dilatados y presencia de eritrocitos en su luz (x 10). Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA-C) fueron positivos y el factor anti-nuclear (FAN) fue negativo.

DISCUSION

El cuadro clínico representado por GN aguda y hemorragia pulmonar es característico del síndrome por Acs. anti-MBG. Sin



Figura 1. Material de Necropsia. Hemorragia Pulmonar Masiva asociada a Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), con ulceración traqueal y signos histológicos de isquemia a nivel de la protuberancia.

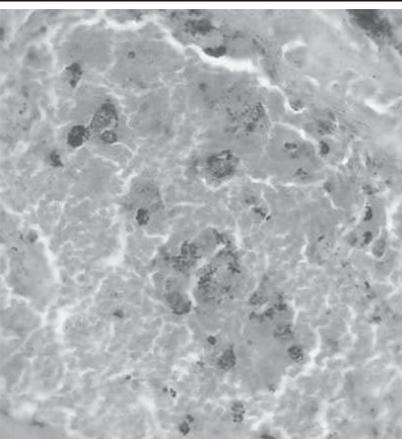


Figura 2. Estructura Alveolar. Se muestran espacios alveolares con abundantes eritrocitos. Signos histológicos de isquemia a nivel de la protuberancia.



Figura 3. Estructura Alveolar. Se muestran macrófagos con depósitos de hemosiderina. Técnica de Perl's (x 40).

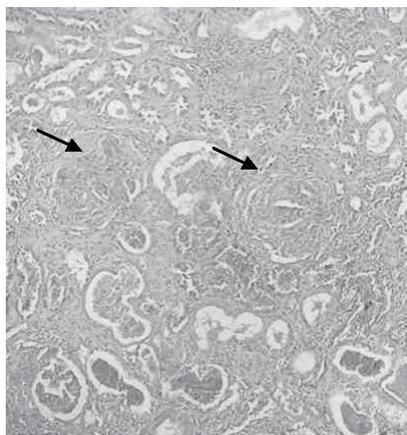


Figura 4. Microfotografía de Riñón. Se observan estructuras glomerulares con semilunas epiteliales parietales (flechas) y numerosos túbulos dilatados con eritrocitos (x 10).

embargo, estos hallazgos no son específicos de la enfermedad de Goodpasture ya que pueden ser vistos en otros desordenes, como vasculitis sistémicas (particularmente GW), lupus y otras formas de GN aguda asociadas a un cuadro de edema de pulmón por sobrecarga hídrica (8). La evaluación de los pacientes que presentan estos síntomas consiste en la anamnesis, examen físico y pruebas serológicas relacionadas con estos desordenes (8).

La enfermedad por Acs. anti-MBG debería ser sospechada en pacientes con GN aguda, particularmente, si se acompaña de falla renal aguda y hemorragia pulmonar. La presencia de esta

enfermedad requiere la demostración de Acs. anti-MBG en plasma o riñón. El diagnóstico puede ser confirmado rápidamente por inmunofluorescencia indirecta (IFI), pero más del 40% de los pacientes tienen falsos resultados negativos (5). Una prueba más específica y sensible es la detección de Acs. anti-MBG por ensayo inmunoenzimático (ELISA), aunque este método puede presentar falsos positivos. En la actualidad, los estudios por ELISA no forman parte de los diagnósticos de rutina y no tiene validez clínica (5).

La biopsia renal está indicada cuando la IFI es negativa. Con la microscopía óptica se

puede observar una GN con proliferación de células epiteliales (semilunas), mientras que, con la inmunomarcación se muestran depósitos lineales de IgG a lo largo de los capilares glomerulares y, ocasionalmente, en los túbulos renales (Figura 5) (1,3,5).

El diagnóstico de GW puede ser confirmado por hallazgos clínicos y de laboratorio y la presencia de anticuerpos ANCA-C. La hemorragia pulmonar es la mayor causa de mortalidad temprana y la terapia agresiva temprana es importante (9).

La mayoría de los pacientes con GW tiene ANCA-C positivos por IFI. La especificidad de estos anticuerpos es de aproximadamente 97% (9) y la sensibilidad puede ser baja (65-70%) en pacientes con enfermedad limitada o inactiva. Debido a estas observaciones, un resultado negativo no excluye el diagnóstico de GW (10).

El diagnóstico de GW es generalmente confirmado por una biopsia de tejido en un sitio con enfermedad en actividad. Se prefiere la biopsia de lesión nasofaríngea por ser menos invasiva (10). Si no hay lesión en el tracto respiratorio superior debe efectuarse la biopsia de pulmón o riñón. La biopsia renal revela típicamente GN necrotizante segmentaria con depósitos de inmunoglobulinas (paucimune) que pueden ser escasos o no estar presentes en la microscopía electrónica (9).

Los pacientes con enfermedad de Goodpasture, con o sin hemorragia pulmonar, pueden tener GW o una enfermedad relacionada. Por ello, deben realizarse anticuerpos anti-citoplasmáticos (ANCA-C) y anticuerpos anti-MBG, dado que, estas enfermedades tienen manifestaciones clínicas similares. Además,

el 25% de los pacientes tienen ambas pruebas positivas y pueden tener signos de vasculitis sistémica (3,5,11).

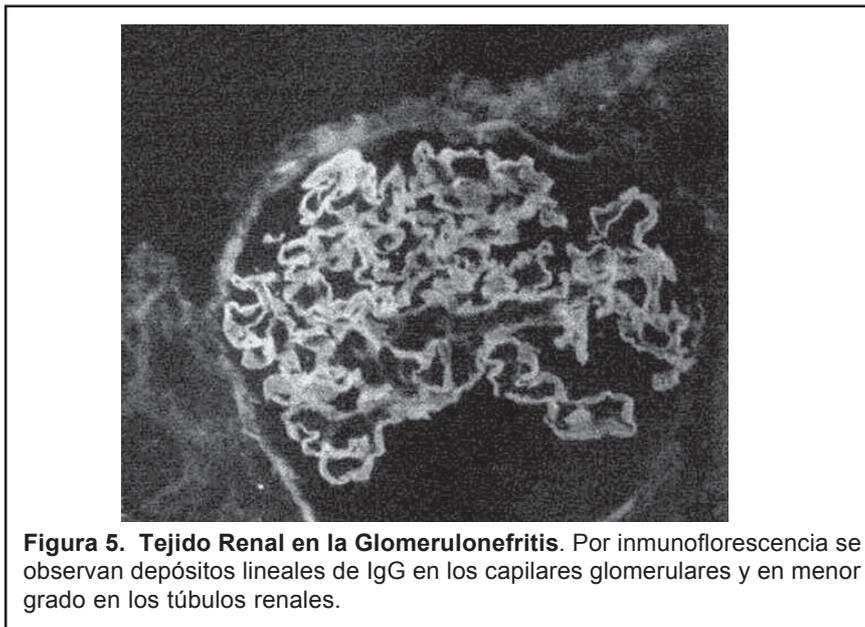
La detección de Acs. ANCA es clínicamente importante, dado que se ha sugerido que la presencia de estos anticuerpos podría mejorar la respuesta al tratamiento, con respecto a pacientes que presentan sólo Acs. anti-MBG (5).

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad rápidamente fatal si los pacientes no son tratados. La terapéutica basada en inmunosupresión agresiva no específica ha reducido la mortalidad del 96 al 12% (12).

Se demostró que la presencia de menos de un 30% de semilunas en la biopsia renal y creatinina sérica menor de 3 mg/dL, asegura una mejor respuesta al tratamiento. Mientras que, cuando el compromiso de semilunas es severo y la creatinina es superior a 4 mg/dL, los pacientes evolucionan desfavorablemente (3,4,13).

El tratamiento de elección de la Enfermedad de Goodpasture es plasmaféresis combinada con prednisona y ciclofosfamida. La plasmaféresis remueve Acs. anti-MBG y mediadores de la inflamación. Mientras que, los agentes inmunosupresores minimizan la formación de anticuerpos (3, 4, 11, 12, 14). Otras opciones terapéuticas incluyen la ciclosporina, terapia experimental con anticuerpos monoclonales e inmunomoduladores (11).

En estudios no controlados, se sugirió que la plasmaféresis beneficiaría a los pacientes con EG y evitaría la progresión a un estadio final de la enfermedad al 40% de los ellos. Los pacientes que presentan enfermedad renal menos severa podrían beneficiarse con los pulsos de corti-



coides (4).

El plan inicial recomendado de plasmaféresis es el cambio plasmático (diario o a días alternos) de 4 litros de plasma en 2-3 semanas. Debe ser acompañado por corticoides y ciclofosfamida. Se utilizan pulsos de metilprednisolona de 30 mg/kg o 1000 mg por vía endovenosa en 20 minutos, durante 3 días. La dosis inicial de ciclofosfamida recomendada es 2 mg/kg/d (3, 4, 11, 12, 14).

La terapia inmunosupresora se continúa entre 6 y 12 meses, tiempo que usualmente requiere la desaparición espontánea de los anticuerpos. Luego de 3 o 4 meses, la mayoría de los pacientes reciben azatioprina en lugar de ciclofosfamida por su menor efecto tóxico (4).

La terapia combinada de plasmaféresis, prednisona y ciclofosfamida debería ser administrada a pacientes con hemorragia pulmonar, independientemente de la presencia o ausencia de falla renal y en pacientes con falla renal que no requieren terapia dialítica inmediata.

La terapia inmunosupresora óptima en pacientes con enfermedad menos severa es incierta. Suelen tener buena respuesta con pulsos de metilprednisolona y prednisona vía oral. Sin embargo, muchos especialistas prefieren el régimen combinado. Esta terapia tiene pocas posibilidades de ser efectiva en pacientes sin hemorragia pulmonar que requieren hemodiálisis. En estos casos, los riesgos de la terapia inmunosupresora pueden superar los beneficios. La mejoría de la función renal es particularmente improbable en pacientes dependientes de diálisis y con un 100% de semilunas en la biopsia renal (3, 4, 11).

Debido a la dificultad diagnóstica de identificar con certeza pacientes dependientes de diálisis de aquellos que los son y que pueden recobrar la función renal, algunos estudios sugieren un ciclo corto de terapia en la etapa aguda de la enfermedad, sobre todo, en pacientes donde la irreversibilidad de la injuria es menos predecible y los Acs. anti-MBG y ANCA son posi-

tivos, con signos clínicos de vasculitis sistémica. Los pacientes que sobreviven el primer año con función renal intacta generalmente tienen buen pronóstico (4).

Los pacientes con enfermedad moderada a severa que no requieren diálisis, generalmente, responden bien a la terapia, con recuperación y mantenimiento de la función renal en el seguimiento a largo plazo. En contraste, aquellos que requieren diálisis de forma temprana necesitan mantenerse con esta terapia.

Las recaídas son más probables en pacientes que presentan anticuerpos ANCA positivos, donde la vasculitis es la patología que se reactiva, no la enfermedad de Goodpasture. Los pacientes con enfermedad recurrente, con o sin anticuerpos ANCA positivos, tiene una mejor respuesta al tratamiento respecto al estadio inicial

El trasplante renal puede ser llevado a cabo de forma segura en la EG cuando los anticuerpos no son detectables. Es efectivo mantener un intervalo menor a 6 meses, después del primer resultado negativo. Si el paciente no fue tratado, el tiempo que se considera seguro para realizar un trasplante es igual a o más 2 años. Estas precauciones previenen la destrucción del trasplante por la recidiva de la EG (3,4).

Si bien el pronóstico de la enfermedad ha mejorado con la implementación de la terapéutica inmunosupresora y la plasmaféresis, el óbito por hemorragia pulmonar es actualmente una causa frecuente de muerte previo al diagnóstico de la enfermedad o en los primeros días de tratamiento, etapa donde la enfermedad aún no ha sido contro-

lada.

La terapia inicial de GW consiste en una dosis diaria oral de terapia combinada de ciclofosfamida (1,5-2 mg/kg/d) y dosis de 1 mg/kg/d de corticoides. Este tratamiento induce la remisión de la enfermedad en más del 90% y a la remisión permanente en el 75% de los casos. El tiempo requerido para la remisión completa es 12 meses, aunque algunos pacientes requieren más de 2 años de tratamiento antes de que los síntomas se resuelvan por completo (6, 15).

Distintos estudios demostraron que la eficacia de la remisión de la ciclofosfamida es similar por vía oral o endovenosa, aunque ésta última tiene menor índice de toxicidad pero mayor porcentaje de reactivación (6,9).

La terapia con metrotexato y prednisona es otra alternativa para pacientes con enfermedad activa con función renal normal sin compromiso de sobrevivencia. No se recomienda la monoterapia con prednisona (6,15).

Diferentes estudios han demostrado que la azatioprina es tan efectiva como la ciclofosfamida para mantener la remisión luego de los primeros 3 meses de tratamiento (8). Actualmente, están en estudio el micofenolato mofetil, levamizol y el factor de necrosis tumoral a (9,15).

En pacientes con enfermedad renal o pulmonar de presentación fulminante durante los tres primeros días, se recomienda un tratamiento con pulsos de metilprednisolona (250-1000 mg/kg/d) y dosis orales de ciclofosfamida (3-4 mg/kg/d). La plasmaféresis podría estar indicada en pacientes con enfermedad severa, principalmente, hemorragia pulmonar o con síntomas de no recuperación a pesar de la terapia inmunosupresora

(15).

Se encuentran en estudio tratamientos que emplean inmunoglobulinas policlonales, anticuerpos monoclonales e inmunoadsorción para pacientes con y sin respuesta o con rechazo a la ciclofosfamida (9,16).

CONCLUSIONES

La glomerulonefritis aguda y la hemorragia pulmonar se observan, principalmente, en la Enfermedad de Goodpasture y en la Granulomatosis de Wegener. Ambas enfermedades tienen una alta mortalidad y pueden compartir un cuadro clínico similar, confirmándose el diagnóstico a través de pruebas serológicas y de la biopsia de los tejidos afectados. Es indispensable arribar tempranamente al diagnóstico a fin de comenzar un tratamiento adecuado que posibilite evitar complicaciones renales o incluso el óbito por hemorragia pulmonar. La terapéutica actual consiste en el uso de distintos inmunosupresores debiéndose adicionar la plasmaféresis en el caso de la EG.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Servicio de Patología del Hospital Interzonal Dr. José Penna por su colaboración con el material iconográfico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. Goodpasture's disease. *Lancet* 2001; 358: 917-20.
2. Giri P, Taylor JE. Recurrent Goodpasture's disease with severe renal involvement after initial successful treatment. *Ne-*

- phrol Dial Transplant 2001; 16: 1952.
3. Turner AN . Goodpasture's disease. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 52-4.
 4. Rose B; Kaplan A, Appel G. Treatment of anti-MBG antibody disease. UpToDate 2004, version 12.3.
 5. Rose B, Kalluri R. Pathogenesis and diagnosis of anti-MBG antibody disease. UpTo Date 2004; version 12.3.
 6. Shafiei K, Luther E, Archie M, Gulick J, Fowler M. Wegener Granulomatosis: case report and brief literature review. J Am Board Fam Pract 2003; 16:555-9.
 7. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillemin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. Rheumatology 2001; 40:492-8.
 8. Rose B. Acute glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage. UpToDate 2004; version 12.3.
 9. Griffith M, Brett S. The pulmonary physician in critical care. Illustrative case 3: pulmonary vasculitis. Thorax 2003;58: 543-6.
 10. Rose B, King T, Hoffman G. Clinical manifestations and diagnosis of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. UpToDate 2004; version 12.3.
 11. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. N Engl J Med 2003; 348: 2543-56.
 12. Garcia Cantón C. Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. Nephrol Dial Transplant, 2000; 15: 920- 2.
 13. Schindler R, Kahl A, Lobeck H, Berweck S, Kampf D, Frei,U. Complete recovery of renal function in a dialysis- dependent patient with Goodpasture's syndrome. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 462-6.
 14. Levy JB, Pusey CD. Still a role for plasma exchange in rapidly progressive glomerulonephritis? J Nephrol 1997;10:7-13.
 15. Rose B, Appel G, Kaplan A, Langford C. Treatment of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis-1. Up-ToDate 2004, version 12.3
 16. Rose B, Appel G, Langford C. Alternative agents in the treatment of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. UpToDate 2004, version 12.3