



CASOS CLÍNICOS

Presencia simultánea de anticuerpos anti-membrana basal glomerular y anticuerpos anti-mieloperoxidasa en dos pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva

C. Díaz Rodríguez, O. Costero, A. Torre, F. De Álvaro, F. Gil, M. L. Picazo* y J. Martínez-Ara

Servicio de Nefrología. Departamento de Anatomía Patológica*. Hospital Universitario La Paz Madrid.

RESUMEN

Presentamos dos casos de insuficiencia renal rápidamente progresiva, sin hemorragia pulmonar. Las biopsias renales mostraron glomerulonefritis extracapilar con depósitos lineales de IgG. Serológicamente se evidenció positividad para anticuerpos antimembrana basal glomerular (Ac AMBG) y ANCA anti-mieloperoxidasa. A pesar del tratamiento con esteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis, una paciente precisó hemodiálisis periódica y la otra falleció por complicaciones de la biopsia renal. Se discuten factores epidemiológicos, etipopatogénicos y pronósticos de la asociación.

Palabras clave: **Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Anticuerpos anti-membrana basal glomerular. Anticuerpos anti-mieloperoxidasa.**

COEXISTENT ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE ANTIBODIES AND ANTI-MYELOPEROXIDASA ANTIBODIES IN TWO PATIENTS WITH RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS

SUMMARY

We report two patients with rapidly progressive glomerulonephritis without alveolar hemorrhage. Renal biopsy showed extracapillary glomerulonephritis with linear deposits of immunoglobulin G. Serologically anti-glomerular basement mem-

Recibido: 4-VII-2001.

En versión definitiva: 18-X-2001.

Aceptado: 22-X-2001.

Correspondencia: Dr. Díaz Rodríguez
Servicio de Nefrología (Hospital General)
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: cdiazr@hulp.insalud.es

brane antibodies (Ac AMBG) and ANCA anti-myeloperoxidase were present. All patients were treated with steroids, cyclophosphamide and plasma exchange. One patient needed dialysis, and other one died from a renal biopsy complication. We discuss the epidemiologic, pathogenic and prognostic aspects of this association.

Key words: Rapidly progressive glomerulonephritis. Anti-Glomerular basement antibodies. Anti-Myeloperoxidase antibodies.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por Ac AMBG se caracteriza por el depósito lineal de IgC a lo largo de la membrana basal glomerular y la presencia en suero de Ac AMBG; clínicamente se presenta como glomerulonefritis rápidamente progresiva o como Síndrome de Goodpasture si se asocia a hemorragia pulmonar.

Los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) se asocian con Granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica, Síndrome de Churg-Strauss y glomerulonefritis necrotizante ideopática, aunque se han detectado en otras entidades como glomerulonefritis inducida por hidralazina, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades hepáticas autoinmunes.

Dos patrones diferentes inmunohistoquímicos han sido detectados en los pacientes ANCA positivos: el citoplasmático (c-ANCA) y el perinuclear (p-ANCA). Con la técnica de ELISA la mayor parte de c-ANCA y p-ANCA presentan especificidad frente a proteinasa-3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO) respectivamente¹.

La asociación de Ac AMBG y ANCA se han descrito hasta en un 20-30% de los casos de enfermedad por Ac AMBG y en el 5-8% de los pacientes con vasculitis ANCA positivos². La mayoría de los pacientes que presentan la asociación de ambos autoanticuerpos tienen especificidad ANCA-MPO^{3,4}. La influencia de los ANCA en el curso clínico de los pacientes con enfermedad por AMBG está por determinar, encontrando en la literatura argumentos contrarios.

Presentamos dos casos de Glomerulonefritis rápidamente progresiva con daño renal severo aunque sin hemorragia alveolar, con detección simultánea de Ac AMBG y ANCA-MPO. A pesar del tratamiento agresivo con Cliclofosfamida, esteroides y plasmáferesis, en una paciente no se obtuvo respuesta al tratamiento y la otra falleció por complicaciones en relación con la biopsia renal percutánea. Se discuten los factores epidemiológicos, etiopatogénicos y pronósticos de esta asociación.

CASO 1

Mujer de 58 años con antecedentes de hiperuricemia, hipertensión arterial en tratamiento con Captopril, fibrilación auricular con frecuencia ventricular controlada con Digoxina, que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de una semana de evolución caracterizado por debilidad generalizada, náuseas y vómitos relacionados con la ingesta, sensación distérmica y oliguria. En la exploración física destaca: tensión arterial de 155/85 mmHg, frecuencia cardíaca a 66 lpm, afebril (36 °C), la paciente está consciente y orientada, bien hidratada y perfundida, sin ingurgitación yugular, carótidas rítmicas y simétricas, auscultación cardíaca rítmica sin soplos, auscultación pulmonar con sibilancias en base pulmonar izquierda, abdomen sin hallazgos y discretos edemas en miembros inferiores hasta rodillas con pulsos conservados, no existe afectación cutánea ni articular. En la analítica al ingreso se objetiva: leucocitos $12,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (85% N, 8,9% L, 3,8% M, 0,6% E, 0,2% B) hematocrito 25,6%, hemoglobina 7,6 g/dl, hematíes $3,15 \times 10^6/\mu\text{L}$, plaquetas $558 \times 10^3/\mu\text{L}$, BUN 211 mg/dl, glucosa 100 mg/dl, creatinina 23,1 mg/dl, sodio 131 mM/L, potasio 7,4 mM/L, proteínas totales 5 g/dl, LDH 480 U/L, calcio total 7,5 mg/dl, calcio iónico 0,91 mmol/L, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, GOT, GPT, G-GT, colesterol y triglicéridos dentro de la normalidad. En orina: proteinuria de 100 mg/dl y eritrocitos por campo. Niveles de Digoxina: 1,38 ng/ml. Estudio de anemia: hierro 52 $\mu\text{g/dl}$, transferrina 119 mg/dl, ferritina 596,4 ng/ml, índice de saturación de transferrina 34,4%. En proteinograma en suero: albúmina 68,8%, alfa-1 3%, alfa-2 9%, beta 10,3%, gamma 8,9%. El estudio inmunológico demostró: IgG 1.260 mg/dl, IgA 362 mg/dl, IgM 63,8 mg/dl, C3 97,1 mg/dl, C4 28,3 mg/dl, factor reumatoide 42,6 UI/ml, ANCA anti-MPO, 68%, ANCA anti-Proteinasa 3 negativo, Ac AMBG muy positivos, inmunocomplejos negativos. Las pruebas serológicas para VIH, VHB y VHC fueron negativas. En radiología simple de tórax se aprecia cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas con aumento del diámetro transversal de la silueta cardíaca, signos de redistribución vascular con hipertensión pulmonar postcapilar y edema intersticial con lí-

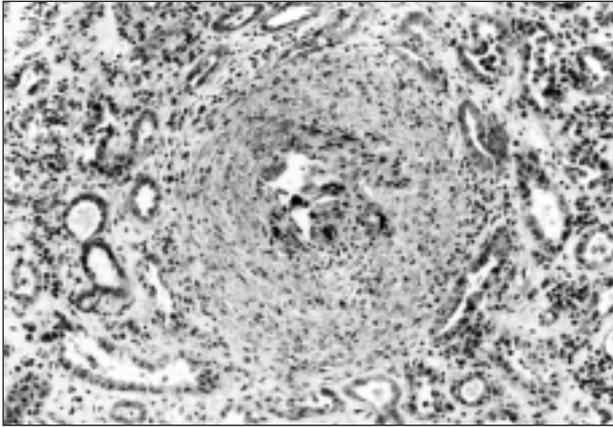


Fig. 1.—Caso 1. Proliferación extracapilar celular, circunferencial, que oblitera el ovillo capilar y sobrepasa la cápsula de Bowman. Nefritis túbulo-intersticial aguda con degeneración y necrosis tubular.

neas B de Kerley. En los diferentes controles electrocardiográficos algunos presentan ritmo sinusal y otros fibrilación auricular con respuesta ventricular controlada. En la ecografía abdominal se aprecian riñones de tamaño normal (riñón derecho de 12,2 cm de eje longitudinal y riñón izquierdo de 12,8 cm), de contornos lisos y parénquima de grosor y ecogenicidad normales, con buena diferenciación córtico-medular y sin dilatación de la vía excretora, apreciándose un quiste en el polo superior del riñón izquierdo de 5,7 cm. de características de quiste simple. El estudio ecocardiográfico evidenciaba hipertrofia ventricular izquierda moderada con ventrículo hiperdinámico. Se realizó biopsia renal percutánea, observándose una glomerulonefritis proliferativa extracapilar, con semi-lunas circunferenciales celulares (fig. 1) en el 100% de los glomérulos. En la inmunofluorescencia, con anti-IgG existían depósitos lineales a lo largo de la membrana basal de los capilares glomerulares. No se vieron depósitos con el resto de los antisueros (IgA, IgM, C₃, C_{1q} y cadenas ligeras Kappa y Lambda). No se observó positividad a nivel de las membranas basales tubulares (fig. 3). Con el diagnóstico histológico se procedió al tratamiento con pulsos de Ciclofosfamida, bolus de Metilprednisolona y plasmaféresis, sin obtener respuesta, continuando la paciente en anuria, por lo que después de 7 sesiones de plasmaféresis se decidió suspender el tratamiento, permaneciendo en programa de hemodiálisis hasta la actualidad.

CASO 2

Mujer de 78 años de edad con antecedentes de: anemia microcítica e hipocrómica de 18 años de

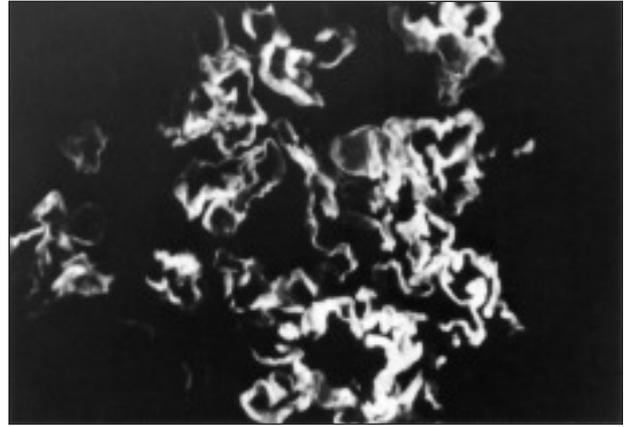


Fig. 2.—Caso 1. Depósito lineal con anti-IgG a lo largo de las paredes de los capilares glomerulares.

evolución, seguida y controlada por los Servicios de Medicina Interna y Hematología, con biopsia de médula ósea sin alteraciones; Enfermedad de Rendu-Osler y bronconeumopatía crónica. Ingresó en el Servicio de Nefrología por deterioro de la función renal y anemia, sin que refiera pérdida de peso, hemoptisis, ingesta de nefrotóxicos ni fiebre. En la exploración física al ingreso presentaba palidez cutánea, TA 190/85 mmHg, afebril (36,5 °C), frecuencia cardíaca 86 lpm, PVC: 12 cm H₂O y frecuencia respiratoria 20 rpm. A nivel de cabeza y cuello se objetivaba ingurgitación yugular hasta el ángulo mandibular. La auscultación cardíaca era rítmica con soplo diastólico intenso en foco mitral. En la auscultación respiratoria existía hipoventilación en la base pulmonar derecha con crepitantes bibasales. En el abdomen se evidenciaba hepatomegalia de 2-3 cm. En las extremidades inferiores se palpaban los pulsos distales, con presencia de edemas que dejaban fóvea. En el control analítico al ingreso: leucocitos $9,11 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (N 86,4%, L 7,8%), hemoglobina 7,3 g/dl, hematíes $2,6 \times 10^6/\mu\text{L}$, hematocrito 21,7%, VCM 83,1 fL, HCM 28 pg, CHCM 37,7 g/dl, plaquetas $551 \times 10^3/\mu\text{L}$, urea 337 mg/dl, glucosa 124 mg/dl, creatinina 12 mg/dl, sodio 134 mM/L, potasio 6,4 mM/L, calcio total 8,2 mg/dl, fósforo 7,4 mg/dl, calcio iónico 1,09 mmol/L, bilirrubina total 0,3 mg/dl, GOT 24 U/L, GPT 40 U/L, LDH 617 U/L fosfatasa alcalina 348 U/L, proteínas totales 5,9 g/dl, albúmina 3,2 g/dl, colesterol 153 mg/dl, triglicéridos 53 mg/dl, actividad de protrombina 83%, TTPA 34,6, fibrinógeno 495 mg/dl. En orina: leucocitos (+), eritrocitos (+++), proteinuria en orina de 24 horas 1,58 g/24 horas. En la radiología de tórax presentaba derrame pleural derecho, cardiomegalia, aorta elongada con placa de ateroma cal-



Fig. 3.—Caso 2. Depósito lineal con anti-IgG en las paredes de los capilares glomerulares.

cificada en cayado, aumento del tamaño del hilio derecho de probable origen vascular y osteopenia dorsal. En el trazado electrocardiográfico ritmo sinusal, eje normal y ondas Q en V1 y V2. La ecografía abdominal mostraba riñón derecho de 9,8 cm. de diámetro, con riñón izquierdo de 10 cm., de contornos mal definidos, parénquima de grosor conservado pero de aspecto heterogéneo, siendo las pirámides prominentes con varios quistes corticales y sin dilatación de la vía excretora. El proteinograma en suero, recuento de inmunoglobulinas, complemento (C3, C4) y el estudio serológico fueron normales. La presencia de equistocitos en sangre periférica fue negativa. La detección rápida mediante técnica de ELISA de Ac AMBG y ANCA anti-MPO resultó positiva, confirmándose mediante IFI, con Ac AMBG positivos, ANCA anti-MPO 57%, ANCA anti-PR3 e inmunocomplejos negativos. En la biopsia renal se observó una esclerosis renal secundaria a una glomerulonefritis proliferativa extracapilar. Ocho de los diez glomérulos estudiados presentan esclerosis global del ovillo capilar con semilunas fibrosas. En la inmunofluorescencia, se vieron depósitos lineales con anti-IgG a lo largo de la membrana basal de los capilares glomerulares. No se apreciaron depósitos con el resto de los antisueros (IgA, IgM, C₃, C_{1q} y cadenas ligeras Kappa y Lambda). No se observó positividad a nivel de las membranas basales tubulares (fig. 3). Se instauró tratamiento con bolus de Metilprednisolona, pulso de Ciclofosfamida y plasmáferesis. Cinco días después del ingreso asistimos a cuadro de anemia, hipotensión y taquicardia, con disminución del nivel de conciencia, sin evidencia de sangrado externo, falleciendo la paciente a las pocas horas a pesar de la transfusión de 4 unidades de concentrado de he-

matíes; concediéndose el estudio necrótico donde se objetivó la existencia de gran hematoma retroperitoneal.

DISCUSIÓN

Se estima según las diferentes series publicadas que entre 20-38% de los pacientes con enfermedad por Ac AMBG presentan simultáneamente ANCA y que el 8% de los enfermos con vasculitis asociada a ANCA presentan Ac AMBG, con una predisposición que oscila alrededor del 66-74% hacia ANCA anti-MPO sobre ANCA anti-PR3 cuando coexisten ambos³⁻⁶. En la mayor parte de los casos, la detección de estos dos autoanticuerpos se realiza de forma simultánea, como en las dos pacientes que presentamos, aunque ocasionalmente se ha descrito su aparición de forma secuencial, en la que un tipo precede al otro⁶.

En la relación con la especificidad de los Ac AMBG en los pacientes con síndrome de Goodpasture o nefritis por Ac AMBG, se ha podido comprobar su reactividad frente al dominio NC1 de la cadena α 3 del colágeno tipo IV⁶, aunque también se ha detectado reactividad frente a los dominios NC1 de las cadenas α 1 y α 4 en un 15% y 4% respectivamente⁵. Esta especificidad preferentemente dirigida frente al dominio NC1 de la cadena α 3 (IV) NC1 en comparación con otras cadenas del colágeno tipo IV se mantiene independientemente de que los Ac AMBG se acompañen o no de la coexistencia de ANCA⁶.

Desde el punto de vista etiopatogénico, los estímulos que conducen a la síntesis de ambos autoanticuerpos son aún desconocidos, habiéndose propuesto varias hipótesis. La evidencia actual parece descartar que se trate de un fenómeno de reactividad cruzada, al no haberse demostrado que exista una relación estructural ante ANCA anti-MPO y el dominio NC1 de la cadena α 3 del colágeno tipo IV⁵; además, los estudios realizados mediante análisis de Western blot tampoco muestran reactividad cruzada entre los antígenos a los que se dirigen cada uno de los anticuerpos².

Se ha especulado sobre la posibilidad de un agente infeccioso como el desencadenante de la respuesta autoinmune, bien como consecuencia del daño tisular provocado por el mismo y la consiguiente liberación de productos tisulares con poder inmunógeno, o bien como respuesta a una determinada secuencia de proteínas constituyentes del microorganismo^{2,6,4}.

Junto a esta hipótesis infecciosa, existen además ciertos aspectos epidemiológicos⁶ y clínicos^{1,7}, como la edad y el pronóstico de los pacientes con coexis-

tencia de ambos anticuerpos que ha llevado a pensar que inicialmente se produciría la formación de ANCA y estos serían los responsables del daño a nivel pulmonar y/o renal con la consiguiente exposición, liberación o alteración de los componentes de la membrana basal, que se traduciría en la síntesis posterior de Ac AMBG⁶. A favor esta hipótesis estaría el hecho de haberse demostrado la existencia de Ac AMBG en pacientes con estadios avanzados de nefropatía membranosa, una entidad que se caracteriza por una alteración severa de la membrana basal glomerular⁸. Además, de forma experimental se ha comprobado la síntesis de autoanticuerpos similares a los humanos tras la inyección de preparaciones de membrana basal⁹. Otro hecho que sustentaría esta hipótesis es la recurrencia de los Ac AMBG en un paciente trasplantado renal con anticuerpos indetectables durante más de un año antes de ser trasplantado, cuyo injerto procedía de su hermano gemelo¹⁰. En contraposición a esta teoría, hay que tener en cuenta la descripción de casos en los que la detección de Ac AMBG precede a la formación de ANCA^{2,7}.

Por último, también se ha especulado con la posibilidad de que existiera cierta predisposición genética basándose en la asociación entre enfermedad por Ac AMBG y determinados tipos de HLA, como DR-2, DR-4 y DR-15^{2,6}, si bien no se conoce si esta asociación también se encuentra en aquellos en los que se detectan ambos autoanticuerpos.

En relación con el pronóstico de los enfermos que presentan coexistencia de anticuerpos tampoco existe unanimidad al respecto, probablemente debido a que la mayoría de los estudios publicados sean casos aislados, como sucede con las dos pacientes que presentamos, o series cortas sobre las que resulta difícil establecer conclusiones; además en el estudio de Hellmark y cols.⁶ a pesar de ser una serie más amplia, con 100 pacientes con Ac AMBG, de los cuales en 38 también se detectaron ANCA no estaba dirigido al análisis de los aspectos pronósticos. Diferentes autores sugieren un pronóstico más favorable^{6,8,9} de los pacientes en los que se detectan conjuntamente ANCA y Ac AMBG en comparación con aquellos con Ac AMBG aislados, en los que la posibilidad de recuperación de la función renal, sobre todo en los que presentan oligoanuria, es pobre. Sin embargo, Bonsib y cols.¹⁰ en una serie de 95 pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva, la supervivencia global y renal en los 6 casos en los que se detectaron ambos anticuerpos fue inferior a pesar del tratamiento con esteroide, Ciclofosfamida y plasmaféresis.

Un aspecto fundamental con fines terapéuticos y pronósticos, es el diagnóstico precoz y exacto⁵ cuando ambas reactividades están presentes, ya que ade-

más del tratamiento esteroideo e inmunosupresor se debe asociar plasmaféresis hasta que los niveles de Ac AMBG sean indetectables¹¹, lo que habitualmente sucede tras 2-4 semanas de tratamiento, con plasmaféresis; la respuesta favorable con esta pauta de tratamiento alcanza el 40% de los casos cuando son tratados de forma precoz, evitando la progresión de la insuficiencia renal hasta estadios finales¹². Por el contrario, en los casos en los que sólo se detectan ANCA la plasmaféresis no ha demostrado un beneficio añadido, a pesar de la publicación de casos aislados con éxito al utilizar esta técnica.

En conclusión, los aspectos etiopatogénicos y pronósticos de los pacientes en los que coexisten Ac AMBG y ANCA no están totalmente aclarados y la influencia de los últimos en la enfermedad por Ac AMBG aún es desconocida. Determinados datos epidemiológicos y clínicos, como son la mayor edad y la presencia de manifestaciones vasculíticas sistémicas en los enfermos con ambos autoanticuerpos en comparación con aquellos en los que sólo se detectan Ac AMBG, sugieren características más afines a la enfermedad vasculítica asociada a ANCA que a la enfermedad por Ac AMBG, por lo que es necesario un seguimiento y monitorización más estrechos de estos pacientes, dado el carácter recurrente del componente ANCA de la asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch X, Miarpeix E, Font J, Cervera R, Ingelmo M, Khamstha MA, Revert LI, Hughes GRV, Urbano-Márquez A: Anti-mieloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaris. *Am J Kidney Dis* 20: 231-9, 1992
2. Peces R, Rodríguez M, Pobes A, Seco M: Sequential development of pulmonary hemorrhage with MPO-ANCA complicating anti-glomerular basement membrana antibody-mediated glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 35: 954-7, 2000.
3. Savige J, Davies D, Falk RJ, Jennette C, Wiik A: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 57: 846-62, 2000.
4. Andrew KS, Vicent LM, Esnault C, Lockwood M: Anti-neutrophil cytoplasm antibodies and anti-glomerular basement antibodies: two coexisting distinct autoreactivities detectable in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 26: 439-45, 1995.
5. Kalluri R, Meyers K, Mogyorosi A, Madaio MP, Neilson EG: Goodpasture syndrome involving overlap with Wegener's granulomatosis and anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 8: 1795-800, 1997.
6. Hellmark T, Niles JL, Collins B, McCluskey RT, Brunmark C. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol* 8: 376-85, 1997.
7. O'Donoghue DJ, Short CD, Brenchley PEC, Lawler W, Ballardie FW: Sequential development of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies complicating anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 32: 251-5, 1989.

COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR

8. Klassen J, Elwood C, Grossberg AL, Milgrom F, Montes M, Sepúlveda M, Andrés GA: Evolution of membranous nephropathy into anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *N Engl J Med* 290: 1340-4, 1974.
9. Nishikawa K, Guo YJ, Miyaska M, Tamatani T, Collins AB, Sy MS, McCluskey RT, Andrés GA: Antibodies to intercellular adhesion molecule 1/lymphocyte function-associated antigen 1 prevent crescent formation in rat autoimmune glomerulonephritis. *J Exp Med* 177: 667-77, 1990.
10. Almkvist RD, Buchlalew VV, Hirszel Pjr, Maher JF, James PM, Wilson CB: Recurrence of anti-glomerular basement membrane antibody mediated glomerulonephritis in an isograft. *Clin Immunol Immunopathol* 18: 54-60, 1981.
11. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodríguez R: Prognostic implications of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies whit myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement disease. *Clin Nephrol* 36: 107-13, 1991.
12. McCance DR, Maxwell AP, Hill CM, Doherty CC: Glomerulonephritis associated with antibodies to neutrophil cytoplasm and glomerular basement membrane. *Postgrad Med J* 68: 186-8, 1992.
13. Bonsib SM, Goeken JA, Kemp JD, Chandran P, Shadur C, Wilson L: Coexistence anti-neutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane antibody associated disease: report of six cases. *Mod Pathol* 6: 526-30, 1993.
14. Meyers CM, Kalluri R, Neilson EG: Anti-basement membrane antibodies in Goodpasture syndrome. *Immunologic Renal Diseases*. Neilson EG, Courser WC, 959-73, New York, 1996.
15. Madore F, Lazarus JM, Brady HR: Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 7: 367-86, 1996.