

# Hemosiderosis pulmonar idiopática y nefropatía crónica, simulando síndrome de Goodpasture. Aportación de un caso pediátrico

L. GARCIA GARCIA \*, A. GIMENEZ LLORT \*, J. A. CAMACHO DIAZ \*,  
F. LOPEZ CACHO \* y J. ESTELLA \*\*.

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil San Juan de Dios. Barcelona.

\* Servicio de Nefrología.

\*\* Servicio de Hematología.

## RESUMEN

Se presenta un caso clínico de una niña de 9 años de edad, cuya enfermedad se inicia 2 meses antes de su ingreso en nuestro servicio, con fiebre alta de tipo ondulante, tos y esputos hemoptoicos, acompañándose de astenia y palidez intensa, constatándose además la presencia de hematuria-proteinuria. Al examen físico destaca una palidez intensa de piel y mucosas, confirmándose analíticamente una anemia ferropénica con hematuria, proteinuria e insuficiencia renal moderada. La radiografía de tórax pone de manifiesto la presencia de infiltrados intersticiales bilaterales. El estudio histopatológico renal demuestra al MO una glomerulonefritis endo y extracapilar con semilunas en el 69 % de glomerulos con inmunofluorescencia positiva a IgM y al ME un aumento del espacio subendotelial; la histología pulmonar demostró abundantes macrófagos cargados de hierro, con inmunofluorescencia negativa. Se trató con corticoides e inmunosupresores. El seguimiento ha sido de 17 meses, permaneciendo la hematuria-proteinuria, mejorando la insuficiencia renal, con desaparición de la anemia y remisión del cuadro pulmonar.

La asociación de hemosiderosis pulmonar idiopática y nefropatía puede tener una expresión clínica similar a la enfermedad de Goodpasture sin el patrón inmunológico que la define. Respecto a dicha asociación la revisión bibliográfica sugiere que estos casos podrían ser variantes etiopatogénicos catalogables de síndrome de Goodpasture diferenciables de la enfermedad de Goodpasture.

Palabras clave: Hemosiderosis pulmonar idiopática. Nefropatía crónica. Síndrome de Goodpasture.

## IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS AND CHRONIC NEPHROPATHY SIMULATING GOODPASTURE SYNDROME. A PEDIATRIC CASE

### SUMMARY

A clinical case of a 9 year old girl is presented. She begun two months before admission with ondulant fever, cough, hemoptisis, weaknes, pallor and hematuria-proteinuria. The analytical study demonstrated a sideropenic anemia, hematuria, proteinuria and a moderate renal insufficiency. A chest radiography demonstrated interstitial infiltration in both lungs. A kidney biopsy was demonstrative of endo and extracapillary glomerulonephritis with crescents in the 69 % of glomeruli, increase of the subendothelial space, and immunofluorescence positive to IgM. She was started on corticosteroids and immunosuppressive therapy with improvement of her anemia and disappearance of the lung lesions.

The association of idiopathic pulmonar hemosiderosis and a rapidly progressive nephropathy without the immunological features characteristics of Goodpasture disease seems to be an entity that can be considered as a Goodpasture syndrome different from Goodpasture disease.

Key words: Idiopathic pulmonar hemosiderosis. Chronic nephropathy. Goodpasture syndrome.

Recibido: 4 de octubre de 1982.

En forma definitiva: 11 de diciembre de 1982.

Aceptado: 5 de febrero de 1983.

Correspondencia: Dr. L. García García.  
Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica.  
Hospital Infantil San Juan de Dios.  
Carretera de Esplugas, s/n. Barcelona.

## INTRODUCCION

La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) se caracteriza por presentar episodios febriles de repetición con dificultad respiratoria, tos, disnea, esputos hemoptoicos, infiltrados pulmonares uni o bilaterales y anemia hipocroma ferropénica. Suele aparecer en la primera década de la vida, sin predominio de sexo. Hay fases de remisión entre los episodios agudos y su evolución es hacia la fibrosis pulmonar.

La asociación de hemorragia pulmonar y nefropatía fue descrita en 1919 por Goodpasture, teniendo unas características clínicas e inmunológicas bien definidas. La enfermedad de Goodpasture es poco frecuente en la infancia.

La asociación en nuestra paciente de HPI y nefropatía crónica nos ha movido a la presentación del caso por la similitud clínica con el síndrome de Goodpasture.

## CASO CLINICO

Niña de 9 años de edad, cuarto y último hijo de matrimonio no consanguíneo y con antecedentes de fallecimiento de una tía materna por un proceso pulmonar cuyo diagnóstico desconocemos. Embarazo y parto normales, con desarrollo psicomotor normal; destacando la existencia de procesos respiratorios frecuentes desde los 5 años de edad, que cedían con tratamiento. La paciente nos es remitida de otro centro por presentar hematuria coincidiendo con un proceso respiratorio. El cuadro clínico se había iniciado 2 meses antes con fiebre alta de tipo ondulante, tos y emisión de esputos hemoptoicos, astenia y palidez cutáneo-mucosa intensa. En la exploración clínica al ingreso destaca una palidez intensa de piel y mucosas, estado general conservado, auscultación cardiorrespiratoria normal, hepatomegalia de 1 cm. y PA de 120/70 mmHg. Exámenes complementarios: hematíes  $3.470.000/\text{mm}^3$ , Htco. 24 %, hemoglobina, 6,9 g/dl., reticulocitos 26 %, leucocitos  $8.400/\text{mm}^3$  (S 72, C 6, E 4, B 0, L 14, M 4), plaquetas  $240.000/\text{mm}^3$ , pruebas de coagulación normales, VSG 70 mm. primera hora, PPD (-), equilibrio ácido-básico, ionograma, proteinograma, osmolaridad plasmática, calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas normales, urea 102 mg/dl., creatinina 2,09 mg/dl.,  $C_3$  73 mg/dl.,  $C_4$  20 mg/dl., sideremia 35  $\mu\text{g}/\text{dl.}$ , capacidad de fijación del Fe libre 265  $\mu\text{g}/\text{dl.}$ , capacidad de fijación del Fe total 230  $\mu\text{g}/\text{dl.}$ , grado de saturación del Fe 13 %, antígeno Australia, células LE, anticuerpos antinucleares, crioaglutininas e inmunocomplejos negativos, inmunoglobulinas normales, proteinuria de 42  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{hora}$  de filtración medianamente selectiva, osmolaridad urinaria 519 mOsm/kg., calciuria normal, FG 25  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ , sedimento urinario con 90-100 hematíes por campo y urocultivo (-), siderófagos en jugo gástrico positivos + + +, punción medular: médula ferropénica, bacilo de Koch en jugo gástrico negativo, estudio de inmunidad celular previo a la terapéutica esteroidea: test de rosetas tipo E 50 %, y prueba de inmunidad humoral: inmunoglobulinas de superficie 10 %. Radiología de tórax: infiltrados difusos bilaterales, de predominio derecho. Urografía intravenosa: morfología pielocalicilar normal con defecto de concentración bilateral.

## Examen histopatológico

Biopsia pulmonar (toracotomía derecha, séptimo espacio intercostal): hemorragias intraalveolares y septales, abundantes macrófagos cargados de pigmento hemático positivos para el

Fe al MO (Fig. 1). Inmunofluorescencia negativa a IgG, IgA, IgM, fibrinógeno y complemento.

Biopsia renal (lumbotomía derecha): MO (Fig. 2) se visualizan 90 glomérulos, de los cuales un 16,6 % son normales, 14,4 % muestran lesiones segmentarias y el 69 % muestra hialinización total; en el intersticio hay atrofia tubular importante, infiltrados inflamatorios y edema, sin alteraciones vasculares. Inmunofluorescencia (Fig. 3) con depósitos granulares débiles focales y segmentarios de IgM,  $C_3$  y fibrinógeno en glomérulos esclerosados y a nivel de la membrana basal glomerular. Al ME se aprecia un aumento del espacio subendotelial.

El diagnóstico histopatológico fue de hemosiderosis pulmonar idiopática y glomerulonefritis endo y extracapilar con 69 % de glomérulos hialinizados.

**Tratamiento:** Con prednisona 1,5 mg/kg/24 horas durante 2 meses, ciclofosfamida (asociada a prednisona) 3 mg/kg/24 horas durante 6 semanas y azatioprina 2 mg/kg/24 horas que se introdujo al suspender la corticoterapia, hasta el momento actual.

**Evolución:** Tras 17 meses de seguimiento se aprecia una mejoría del cuadro hematológico (hematíes  $4.180.000/\text{mm}^3$ , Htco. 38 %, hemoglobina 12 g/dl., sideremia 80  $\mu\text{g}/\text{dl.}$ ), con remisión de la sintomatología pulmonar, manteniendo una proteinuria de 32  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{hora}$  con desaparición de la hematuria a los 12 meses de tratamiento, con mejoría de la función renal (urea 43 mg/dl., creatinina 1,2 mg/dl., y FG de 52,6  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ).

## DISCUSION

En 1864 se describe la entidad desde un aspecto histopatológico; posteriormente CEELEM<sup>1</sup> habla por primera vez de HPI. La HPI es una enfermedad de aparición generalmente entre los 5 y 10 años de vida<sup>2</sup> sin predominio de sexo, caracterizada por episodios pulmonares con hemorragias intraalveolares coincidentes con anemia ferropénica, con remisión entre los episodios agudos<sup>3</sup>. La evolución es crónica hacia la fibrosis pulmonar<sup>4</sup>.

El diagnóstico de HPI viene dado por la clínica, la radiología pulmonar, la anemia ferropénica, el hallazgo de siderófagos en jugo gástrico y de forma concluyente por la demostración histopatológica pulmonar de hemorragias intraalveolares y abundantes macrófagos cargados de hierro<sup>3,5</sup>. En la enfermedad de Goodpasture<sup>6,7</sup> se asocia el cuadro de la HPI y una nefropatía con las características siguientes: a) presencia de anticuerpos anti-MBG en el suero o eluidos de riñón; aunque no siempre aparecen los anticuerpos anti-MBG libres en los sueros de los pacientes hasta después de la nefrectomía bilateral antes del trasplante, lo que refleja la rápida fijación de los anticuerpos en los glomérulos<sup>8</sup>; b) insuficiencia renal de intensidad y evolución variable, y c) histopatológicamente al MO existen semilunas difusas e irregulares, al ME no existen depósitos electrodenso subepiteliales o subendoteliales y sí un ensanchamiento focal del espacio subendotelial; lo característico es en la inmunofluorescencia los depósitos lineales de IgG a lo largo de la membrana basal glomerular<sup>9</sup>.

Existen casos en que el cuadro clínico (pulmonar y renal) es igual que en la enfermedad de Goodpasture, pero no se acompaña de la presencia sérica de anticuerpos anti-MBG y el depósito a nivel glomerular de IgG y otras

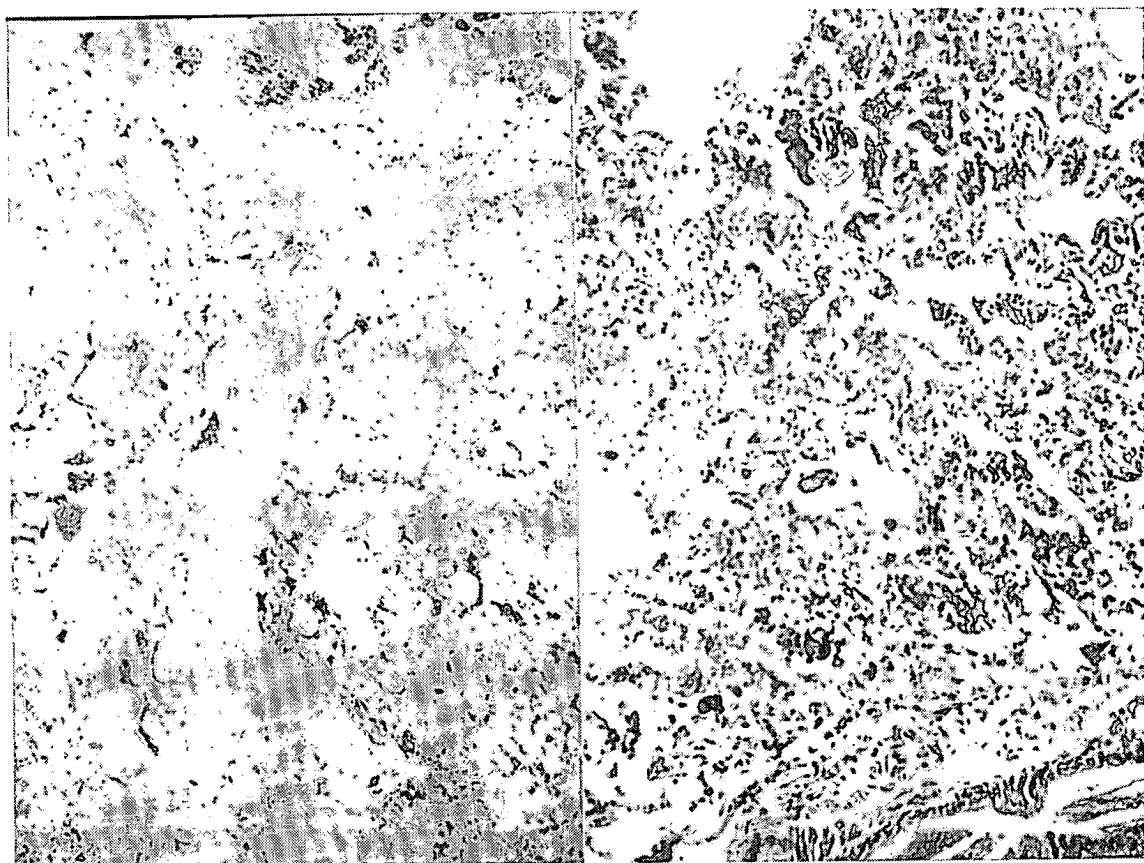


Fig. 1.—Hemorragia intraalveolares y septales. Abundantes macrófagos con pigmento hemático (Periz 100 ×, He 160×).

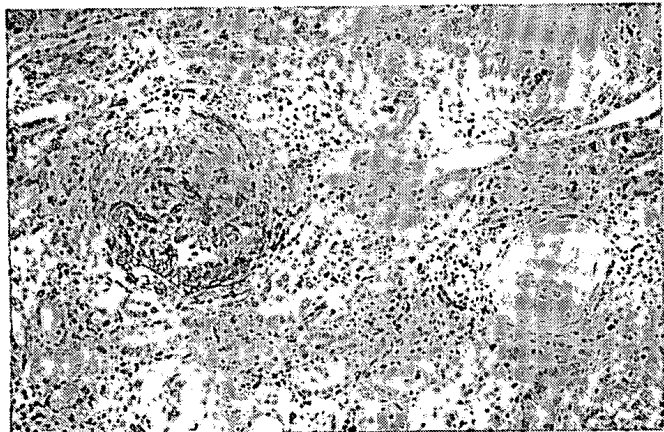


Fig. 2.—Glomérulo con lesión segmentaria. Hialinización total de otros glomérulos. Atrofia tubular con infiltrados inflamatorios en el intersticio, sin afectación vascular (Tric. 250×).

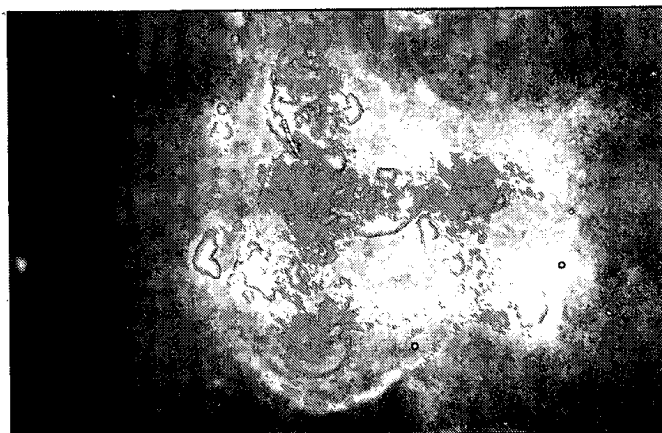


Fig. 3.—Inmunofluorescencia con depósitos granulares débiles focales de IgM (Ff. suero anti-IgM 250×).

inmunoglobulinas es granular, por lo que se sugiere que dichos casos serían variantes etiopatogénicos con expresión clínica similar y que podrían etiquetarse de síndrome de Goodpasture<sup>8,10-12</sup> diferenciados de la enfermedad de Goospasture.

La etiopatogenia de la HPI sigue sin conocerse<sup>13,14</sup>; entre otras, la teoría vírica como la bacteriana han sido desechadas. En el momento actual se considera como probable un conflicto inmunológico antígeno-anticuerpo siendo el parénquima pulmonar el órgano diana, provocando vasodilatación a nivel pulmonar con aumento de la permeabilidad y la consiguiente diapédesis hemática. Di-

cho planteamiento inmunológico tendría a favor el que tanto el cuadro clínico como los hallazgos histopatológicos pulmonares y renales encontrados en la HPI asociada a nefropatía son superponibles a la enfermedad de Goodpasture<sup>15</sup>; incluso se llega a sugerir que la HPI y la enfermedad de Goodpasture sean sólo estadios evolutivos o formas clínicas diferentes de un único proceso patológico.

El mecanismo patogénico en la enfermedad de Goodpasture se admite como una reacción de antígeno-anticuerpo con los constituyentes de la membrana basal glomerular, responsable de las lesiones glomerulares. Lo que no está aclarado por un lado son los factores etioló-

gicos por los que se inicia la formación de autoanticuerpos, y por otro lado cuáles son los mecanismos exactos por los cuales los anticuerpos producen la lesión glomerular, aunque existe evidencia de que el sistema de complemento, los leucocitos y el sistema de coagulación contribuyen al daño glomerular.

Nuestra paciente presenta las características clínicas típicas ya descritas de la HPI y además una nefropatía asociada, con proteinuria, hematuria, insuficiencia renal moderada y un patrón histológico de glomerulonefritis endo y extracapilar con semilunas en el 69 % de los glomérulos, con inmunofluorescencia débil positiva a IgM, C<sub>3</sub> y fibrinógeno de forma granular en los glomérulos esclerosados a nivel de la membrana basal glomerular. Por lo tanto el que los depósitos no sean lineales y de IgG en principio desecha el diagnóstico de enfermedad de Goodpasture<sup>16</sup>; no obstante, se ha descrito alguna observación<sup>10</sup> con características histológicas similares a nuestro caso, catalogado de síndrome de Goodpasture explicando lo inespecífico del patrón de inmunofluorescencia por el estado evolutivo de esclerosis glomerular diferente del patrón clásico (depósitos lineales de IgG) en la fase inicial del proceso; aunque para otros autores incluso con una enfermedad muy grave la tinción lineal típica de IgG suele encontrarse en los glomérulos.

Respecto al tratamiento con corticoides e inmunosupresores señalamos la buena respuesta, sobre todo por la mejoría del cuadro pulmonar y hematológico, observado también por otros autores<sup>10,16,17</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CEELLEN, W.: «Die krieslanfstörungen der lungen. In Henke-Lubarsh: Hanabuch der speziellen pathologischen. Anatomie und histologie», 3: 20, Berlin, 1931.
2. DUTAU, G.; GHISOLFI, F.; ROCCHIOLI, P.; BONEU, A., y CORBERAND, J.: «Hemosiderose pulmonaire idiopathique. A propos d'une serie de sept cas. Interêt diagnostique de l'exploration isotopique». *Pediatrie* (Lyon), 27: 647, 1972.
3. SOERGEL, K. H., y SOMMERS, S. C.: «Idiopathic pulmonary hemosiderosis and related syndromes». *Am. J. Med.*, 32: 499, 1971.
4. BARRIO CORRALES, F.; TORREBLANCA, J.; SANCHEZ, M., y COLLADO, F.: «Hemosiderosis pulmonar idiopática. Presentación de tres casos». *An. Esp. Pediatr.*, 9: 391-400, 1976.
5. ELLIOT, M. L., y KHUN, C.: «Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Ultrastructural abnormalities in the capillary walls». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 102: 895, 1970.
6. GOODPASTURE, E. W.: «The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza». *Am. J. Med. Sci.*, 158: 863, 1919.
7. MANCINI, G.; CARBONARA, H. O., y HAREMANS, J. F.: «Immunochemical quantification of antigens by single radial immunodiffusion». *Immunochemistry*, 2: 235, 1965.
8. RUBIN Y BARRAT: «Enfermedades renales en el niño». Editorial Pediátrica, 354, Barcelona (España), 1978.
9. LEWIS, E. J.; CAVALLO, T.; HARRINGTON, J. T., y COTRAN, R. S.: «An immunopathologic study of rapidly progressive glomerulonephritis in the adult». *Hum. Pathol.*, 2: 185, 1971.
10. GUARDIA, J.; VIDAL, M. T.; MARTINEZ, J. M.; VILASECA, J., y BACARDI, R.: «Neumonitis hemorrágica y glomerulonefritis focal (síndrome de Goodpasture)». *Med. Clin.*, 59: 42-43, 1972.
11. MARTINEZ, J. S., y KOHLER, P. F.: «Variant Goodpasture's syndrome». *Ann. Intern. Med.*, 75: 67, 1971.
12. BEIRNE, G. J.; KOPP, W. L., y ZIMMERMAN, S. W.: «Goodpasture's Syndrome». *Arch. Intern. Med.*, 132: 261, 1973.
13. KENDIG EDWIN, L.: «Disorders of the respiratory tract in children». Saunders. Edit. WB, Philadelphia, chapter 37, 365, 1967.
14. MATSANIOTIS, N.; KARPOUZAS, J.; APOSTOLOUPOULOU, E., y MESSARITAKIS, J.: «Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children». *Arch. Dis. Child.*, 43: 307, 1968.
15. BERGDAHL, T.; BERGE, y JOHANSON, S.: «Pulmonary hemosiderosis and glomerulonephritis». *Acta Med. Scand.*, 186: 199, 1969.
16. LOUGHLIN, G. M.; TAUSSIG, L. M.; MURPHY, S. A.; STRUNK, R. C., y KOHNEN, P. W.: «Immune-complex mediated glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage simulating Goodpasture Syndrome». *J. Pediatr.*, 93: 181, 1978.
17. EVERET, D. E.; NEWCOMER, K. L.; ANDERSON, J., y OVERHOLT, E. L.: «Goodpasture's Syndrome. Response to mercaptopurine and prednisone». *J. Am. Med. Assoc.*, 312: 1849, 1970.