

CASOS CLINICOS

Glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar difusa en un paciente afecto de silicosis

F. García Martín, E. Martín Escobar, L. Borderías *, L. Iñiguez **, R. Martín Hernández y F. Saiz

* Neumología (Servicio de Medicina Interna).

** Servicio de Anatomía Patológica.

Sección de Nefrología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

RESUMEN

Presentamos un caso de hemorragia pulmonar difusa e insuficiencia renal rápidamente progresiva en un varón de cuarenta y un años diagnosticado de silicosis pulmonar.

A nivel renal se evidenció una glomerulonefritis extracapilar con semilunas epiteliales que afectaban al 60 % de los glomérulos; la histología pulmonar se caracterizó por la presencia de daño alveolar difuso y pequeños nódulos fibrohistiocitarios subpleurales y parenquimatosos. La inmunofluorescencia en ambos casos fue negativa, así como los anticuerpos antimembrana basal glomerular.

Tratado con ciclofosfamida y prednisona el cuadro pulmonar se resolvió, pero la función renal mejoró sólo de manera parcial. Comentamos su posible etiopatogenia, y revisamos los casos publicados con idéntica asociación.

Palabras clave: **Silicosis. Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Hemorragia pulmonar difusa.**

RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS AND DIFFUSE INTRAPULMONARY HEMORRAGE IN A PATIENT WITH SILICOSIS

SUMMARY

We describe the case of a 41 year-old man with rapidly progressive glomerulonephritis, diffuse intrapulmonary hemorrhage and pulmonary silicosis:

Crescentic glomerulonephritis without immune deposits was showed in renal biopsy. Histological lung pattern disclosed diffuse alveolar damage, small fibrohistiocytic nodes localised in subpleural and parenchymal regions; lung immunofluorescence was negative. Circulating antibody against glomerular basement membrane was not found.

The patient was treated with cyclophosphamide and prednisone with

Correspondencia: Dr. Florencio García Martín.
Apartado de Correos 269.
16080 Cuenca.

Recibido: 18-X-87.
En versión definitiva: 26-XI-87.
Aceptado: 26-XI-87.

improvement of pulmonary symptoms. We discuss the possible etiopathogenic mechanism and review similar cases described.

Key Words: Silicosis. Rapidly progressive glomerulonephritis. Diffuse intrapulmonary hemorrhage.

Introducción

La inhalación de partículas de sílice libre produce una forma de fibrosis pulmonar. La nefrotoxicidad se observa en estudios con animales de experimentación, y son cada vez más frecuentes los trabajos de afectación glomerular en pacientes con silicosis¹⁻⁷.

La asociación de hemorragia pulmonar difusa e insuficiencia renal rápidamente progresiva se describe en el síndrome de Goodpasture y en enfermedades sistémicas mediadas por complejos inmunes⁸⁻¹⁵. También se han referido casos de hemorragia intraalveolar junto con glomerulonefritis rápidamente progresiva sin depósitos inmunes, que cada vez con mayor frecuencia se tiende a incluir dentro de las vasculitis sistémicas^{8, 15-19}.

La aparición de esta asociación en pacientes con silicosis pulmonar es poco frecuente, no encontrando en la literatura revisada más que tres casos en revistas españolas^{16, 20}, dos en una publicación francesa²¹, y ninguno referido en revistas de habla inglesa. En este artículo presentamos otro paciente con estas características, en el que se realizaron estudios histológicos renal y pulmonar; comentamos sus rasgos anatomoclínicos, su posible etiopatogenia y la terapéutica empleada.

Caso clínico

A. C. S., varón de cuarenta y un años, trabajador en canteras durante cuatro años, sin exposición en los últimos once años. Asintomático previamente. En diciembre de 1985 consultó por disnea, tos con expectoración y dolor pleurítico sin fiebre; y los parámetros analíticos sanguíneos eran normales, objetivándose en la radiología torácica un patrón intersticial micronodular de predominio en campos superiores que tendía a la coalescencia sin objetivarse broncograma aéreo; el cuadro mejoró tras la administración de antibióticos orales y broncodilatadores.

Ingresó en agosto de 1986 en este hospital por asenia intensa y orinas oscuras de tres meses de evolución, junto con anemia e insuficiencia renal. A la exploración presentaba palidez mucocutánea; la tensión arterial y la auscultación cardiopulmonar eran normales y no se observaron lesiones dérmicas ni edemas periféricos. Analíticamente destacaba Hb. de 7,2 g/dl., Hto. 21,4 %, VSG 86 mm. a la primera hora, urea 112 mg/dl., creatinina 6,2 mg/dl.; los

ANA eran positivos a un título de 1/160 con anti-DNA negativos; otras determinaciones como proteínograma, inmunoglobulinas, complemento, anticuerpos anti-MBG (inmunofluorescencia indirecta), crioglobulinas, complejos inmunes circulantes (C₁q), látex, VDRL, HBsAg, Mantoux y baciloscopias fueron negativas. En orina la densidad era de 1.017, proteinuria 4,5 g/día y sedimento con 80 hematíes por campo. El electrocardiograma era normal. La radiología de senos paranasales no mostró alteraciones valorables, no apreciándose en tórax lesiones sobreañadidas al estudio previo.

Se realizó biopsia renal percutánea que mostró un aumento de la celularidad y de la matriz mesangial con focos cicatriciales de necrosis antigua, crecimientos epiteliales en forma de semilunas que afectaban al 60 % de los glomérulos e intensa fibrosis intersticial sin alteraciones vasculares; el estudio con inmunofluorescencia fue negativo. Los estudios histológicos de piel, músculo y nervio fueron normales. Ante estos hallazgos fue tratado con tres bolus de 1 g. de 6-metil-prednisolona, continuando con prednisona oral en pauta descendente. La función renal, inicialmente estable, se deterioró de manera gradual cursando con síndrome nefrótico y microhematuria.

En noviembre de 1986, cuando seguía tratamiento con 10 mg/día de prednisona, ingresó por insuficiencia respiratoria aguda con pH 7,29, pO₂ 58, y pCO₂ 34, objetivándose infiltrados alveolares bilaterales (fig. 1) y anemia severa (Hb. 5,9 g/dl.), siendo trasladado a la unidad de cuidados intensivos y sometido a ventilación asistida. El paciente entró en oligoanuria y fue necesario el tratamiento con hemodiálisis periódicas. En este momento la analítica mostraba una anemia normocítica y normocrómica, urea 190 mg/dl., creatinina 11,2 mg/dl., GGT 750 U/l. (normal < 50 U/l.) y fosfatasa alcalina 1.248 U/l. (normal < 280 U/l.). A lo largo de su ingreso presentó fiebre mantenida de 38° C sin evidencia clínica de infección, con estudios bacteriológicos y virológicos negativos. Ante el deterioro progresivo del estado general y la persistencia de las lesiones pulmonares se realizó biopsia pulmonar por toracotomía. La histología pulmonar reveló la existencia de daño alveolar difuso, hemorragia intraalveolar y pequeños nódulos fibrohistiocitarios. A nivel subpleural eran nódulos fibrosos hialinizados y parcialmente calcificados. En el seno del parénquima pulmonar eran de tipo fibrohistiocitario y tendían a localizarse en relación a vasos (figs. 2 y 3). Ocasionalmente se veían partículas bi-



Fig. 1.—Radiografía de tórax con infiltrado alveolar difuso bilateral.

refringentes. No se observaron lesiones de vasculitis necrotizante. La inmunofluorescencia (IgG, IgM, IgA y complemento) fue negativa, así como el cultivo para micobacterias y hongos. Ultraestructuralmente la membrana basal alveolar estaba engrosada irregularmente por una proliferación fibroblástica y colágena. A la vista de estos hallazgos se inició tratamiento con

ciclofosfamida (2 mg/kg/día) y prednisona (1 mg/kg/día), mejorando su estado general con desaparición de la fiebre, pudiendo suspenderse la ventilación asistida dos semanas más tarde, aumentando la diuresis hasta 900 cc/día, normalizándose los enzimas hepáticos y desapareciendo las lesiones radiológicas alveolares. Actualmente el paciente está incluido en programa de hemodiálisis periódicas en tratamiento con esteroides e inmunosupresores.

Discusión

Clásicamente se reconoce a la silicosis como una enfermedad de evolución crónica en pacientes expuestos a la inhalación de partículas de sílice, con alteraciones radiológicas compatibles con la enfermedad, apareciendo de los veinte a cuarenta años del inicio de la exposición; en ocasiones la evolución es más rápida, presentando sintomatología respiratoria a los pocos meses de exposición (forma aguda) o en los diez primeros años (forma acelerada)²². Además de los nódulos silicóticos localizados a nivel pulmonar, en estudios necrópsicos de estos pacientes se observan lesiones similares a nivel hepático, esplénico y en médula ósea⁴. Kolev y cols.⁶ describieron alteraciones glomerulares en 23 de 51 pacientes fallecidos de silicosis avanzada. La afectación renal se caracteriza por una proliferación segmentaria y focal con inmunofluorescencia negativa; esta misma lesión se ha referido en pacientes con un curso más acelerado que fueron biopsiados por proteinuria^{1, 2, 5}; recientemente se ha descrito asociada a nefropatía IgA y proliferación extracapilar⁷.

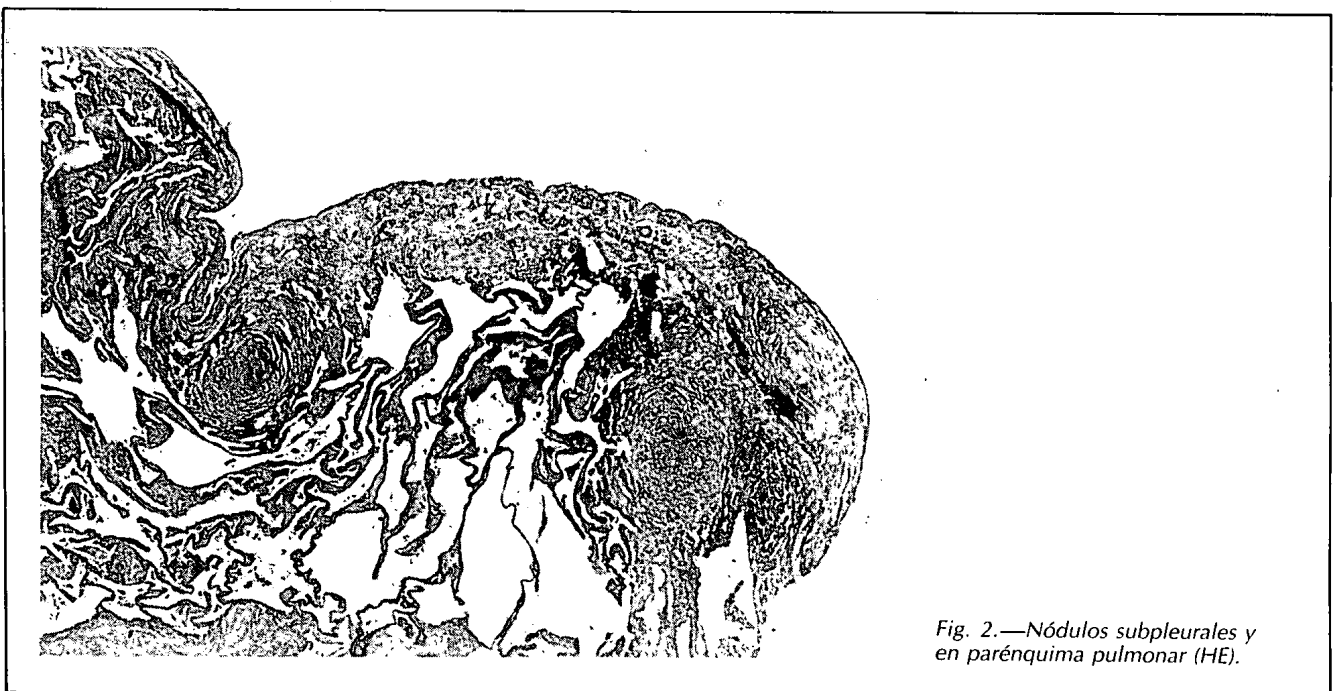


Fig. 2.—Nódulos subpleurales y en parénquima pulmonar (HE).

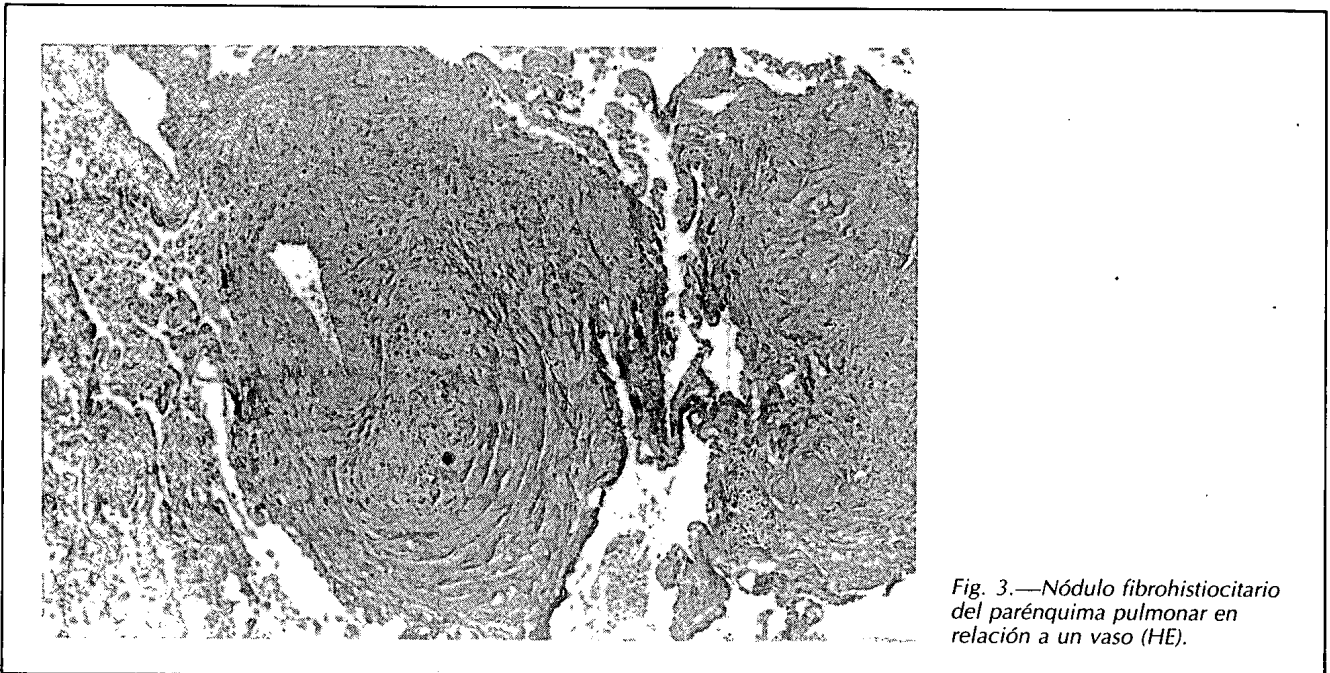


Fig. 3.—Nódulo fibrohistiocitario del parénquima pulmonar en relación a un vaso (HE).

Experimentalmente se ha demostrado que el sílice produce depresión en la respuesta inmune humoral y en la mediada por células^{23, 24}. Las partículas de sílice inhaladas son captadas por los macrófagos pulmonares, que al no poderlas degradar enzimáticamente producen la disrupción de las membranas lisosómicas con liberación de hidrolasas y el daño o muerte celular^{25, 26}. De esta interacción se liberan factores fibrogénicos y quimiotácticos de los macrófagos que estimulan la formación de nódulos fibrosos y la activación de los monocitos periféricos²⁷. Por otra parte, el sílice induce la formación de inmunoglobulinas locales por parte de los linfocitos B, como lo demuestran los altos niveles encontrados en los nódulos, y condicionarían la aparición de inmunocomplejos circulantes y los autoanticuerpos encontrados en estos pacientes²⁸⁻³⁰.

La asociación de silicosis y enfermedades del colágeno como esclerodermia, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico se encuentra en aproximadamente el 10 % de los casos²², y la presencia de anticuerpos antinucleares en el 40 %^{1, 31, 32}. A pesar de ello, es excepcional su presentación clínica como enfermedad sistémica.

En el presente caso es evidente la existencia de silicosis en base a sus antecedentes y por los nódulos silicóticos encontrados a nivel pulmonar. La ausencia de depósitos inmunes a nivel renal y pulmonar, la negatividad de los anticuerpos antimembrana basal circulantes y anticuerpos anti-DNA, así como los datos clínicos del paciente, descartan enfermedades de tipo colagenosis y el síndrome de Goodpasture. La ausencia de afectación clínica y radiológica de vías respiratorias superiores, así como la ausencia de vas-

culitis necrotizante a nivel pulmonar, hacen poco probable el diagnóstico de granulomatosis de Wegener¹⁷. Además en las fases iniciales de la silicosis y en silicosis aguda podemos encontrar nódulos con un importante componente histiocitario como respuesta temprana a la inhalación de partículas de sílice³³.

En nuestro conocimiento, solamente se han descrito cinco casos superponibles al presente, cuyos datos figuran en la tabla I^{16, 20, 21}. El cuadro clínico se caracteriza por hemorragia pulmonar difusa e insuficiencia renal rápidamente progresiva, con un curso fatal en cuatro pacientes y mejoría del cuadro pulmonar sin recuperación renal en los dos restantes que fueron tratados con esteroides e inmunosupresores. Desde el punto de vista histológico, la lesión renal se caracteriza por una proliferación epitelial con semilunas que afecta a más de la mitad de los glomérulos e inmunofluorescencia negativa, con lesiones vasculíticas sobreañadidas en dos casos. El tejido pulmonar fue evaluable en tres casos, en los que se encontró hemorragia pulmonar y nódulos conióticos. La inmunofluorescencia solamente se ha realizado en el caso que presentamos sin poder demostrar depósitos. Estos seis casos pueden ser considerados como enfermedad sistémica asociada al sílice, con una respuesta el tratamiento superponible a la de otros pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática asociada a hemorragia pulmonar o dentro del síndrome «overlap»^{11, 15, 17, 34}.

En suma, el sílice puede producir proliferación segmentaria y focal a nivel glomerular con escasos depósitos de inmunoglobulinas y complemento, y con mínima repercusión clínica^{1, 4, 6}, habiéndose

Tabla I. Silicosis con insuficiencia renal y hemorragia pulmonar

Autor	T.º exp/edad (años)	Clínica	Parámetros analíticos	Biopsia renal	Biopsia pulmonar	Evolución
Michel ²¹	8/47	Astenia Hemoptisis	H (+++) P (-)	Proliferación segmentaria y focal. Semilunas. IF: no realizada	Hemorragia difusa. Nódulos conióticos	Exitus
	-/30	Astenia Hemoptisis	H (++) P (-)	Proliferación extracapilar. Semilunas. IF: no realizada	Hemorragia difusa. Nódulos fibrohalinos	Exitus
Sánchez ¹⁶	-/52	Hematuria Artralgias Hemoptisis	ANA (-) C normal H (++) P (+++)	Proliferación endoextracapilar. Semilunas (100 %). IF: negativa	—	AZA + PRED. Mejoría HP. HD
Pérez ²⁰	20/62	Hemoptisis Astenia	ANA (-) C normal H (++) P (++)	Esclerosis. Vasculitis. Semilunas (50 %). IF: negativa	—	CF + PRED. Mejoría HP. Exitus
	12/49	Hematuria Astenia	ANA (-) C normal H (++) P (++)	Esclerosis. Vasculitis. Semilunas (85 %). IF: IgG, C3 y C4 (+)	Hemorragias intraalveolares	Exitus
Caso actual	4/41	Hematuria Astenia	ANA 1/160 C normal H (++++) P (++++)	Semilunas (60 %). Fibrosis intersticial. IF: negativa	Hemorragia intraalveolar. Nódulos silicóticos. Granulomas	CF + PRED. Mejoría HP. HD

ANA: anticuerpos antinucleares. C: complemento sérico. H: hematuria. P: proteinuria. IF: inmunofluorescencia.
IRC: insuficiencia renal crónica. HD: hemodiálisis. HP: hemorragia pulmonar. CF: ciclofosfamida. PRED: prednisona.

descrito también nefropatía mesangial con depósitos de IgA ⁷. En ocasiones el daño se caracteriza por proliferación extracapilar extensa asociado a hemorragia pulmonar difusa, con un curso clínico más severo, como el caso que presentamos ^{16, 20, 21}.

La posible implicación de un agente etiológico como el sílice en el desarrollo de enfermedad sistémica puede clarificar en un futuro los casos que actualmente incluimos dentro del síndrome overlap y aquellos considerados como glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar sin depósitos inmunes.

La excelente respuesta observada en los dos casos con silicosis que recibieron tratamiento, con pauta similar a la empleada en las vasculitis necrotizantes ³⁵, apoya la participación de fenómenos inmunológicos en su patogenia y obliga a considerar esta terapéutica en casos similares.

Bibliografía

- Bolton WK, Suratt PM y Sturgill BC: Rapidly progressive silicon nephropathy. *Am J Med* 71:823-828, 1981.
- Giles RD, Sturgill BC, Suratt PM y Bolton WK: Massive proteinuria and acute renal failure in a patient with acute silico-proteinosis. *Am J Med* 64:336-342, 1978.
- Saldanha LF, Rosen VJ y Gonick HC: Silicon Nephropathy. *Am J Med* 59:95-103, 1975.
- Slavin RE, Swedo JL, Brandes D, González Vitale JC y Osornio-Vargas A: Extrapulmonary silicosis: a clinical, morphologic and ultrastructural study. *Hum Pathol* 16:393-412, 1985.
- Hauglustaine D, Van Damme B, Daenens P y Michielsens P: Silicon nephropathy: a possible occupational hazard. *Nephron* 26:219-224, 1980.
- Kolev K, Doitschinov D y Todorov D: Morphologic alterations in the kidney by silicosis. *Med Lav* 61:205-210, 1970.
- Bonnin A, Mousson C, Justrabo E, Tanter Y, Chalopin JM y Rifle O: Silicosis associated with crescentic IgA mesangial nephropathy. *Nephron* 47:229-230, 1987.
- Leatherman JW, Sibley RK y Davies SF: Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis unrelated to anti-glomerular basement membrane antibody. *Am J Med* 72:401-410, 1982.
- Haworth SJ, Savage CO, Carr D, Hughes JMB y Rees AJ: Pulmonary hemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J* 290:1775-1778, 1985.
- Lens XM, Montoliú J, Pascual R, Ramírez J, Darnell A y Revert L: Hemorragia pulmonar difusa en la granulomatosis de Wegener. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* 177:333-336, 1985.
- Leatherman JW, Davies SF y Hoidal JR: Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* (Baltimore) 63:343-361, 1984.
- Albelda SM, Gefter WB, Epstein DM y Miller WT: Diffuse pulmonary hemorrhage: a review and classification. *Radiology* 154:289-297, 1985.
- Bradley JD: The pulmonary hemorrhage syndromes. *Clin Chest Med* 3:593-605, 1982.
- Dreisin RB: Pulmonary vasculitis. *Clin Chest Med* 3:607-618, 1982.
- Gutiérrez-Rodero F, Andrés A, Praga M, Lumbreras C, Oliet A, Gutiérrez Millet V, Ruilope Urioste LM y Rodicio JL: Hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis proliferativa extracapilar. *Rev Clin Esp* 181:68-74, 1987.
- Sánchez M, Vinuesa SG, Luño J, Barrio V, Lafuente J, Niembro E y Valderrábano F: Asociación de glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar difusa no mediadas por anticuerpos antimembrana basal. *Nefrología* 5:157-160, 1985.

17. Fauci AS, Haynes BF y Katz P: The spectrum of vasculitis. *Ann Intern Med* 89:660-676, 1978.
18. Velosa JA: Idiopathic crescentic glomerulonephritis or systemic vasculitis? (Editorial). *Mayo Clin Proc* 62:145-147, 1987.
19. Salant DJ: Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis and lung purpura. *Kidney Intern* 32:408-425, 1987.
20. Pérez Pérez AJ, Sobrado J, Cigarrán S, Courel LM, González L, Fernández R y Pérez Villanueva J: Vasculitis renal, hemorragia pulmonar difusa y silicosis. Análisis de dos casos. *Med Clín (Barc.)* 87:858-860, 1986.
21. Michel FB, Baldet P, Tournon C, Mary P y Mirouze J: Syndrome de Goodpasture et pneumoconiose (deux observations). *Poumon Coeur* 29:305-309, 1973.
22. Dickie HA: Asbestos and silica: their multiple effects on the lung. *DM* 9:37-60, 1982.
23. Levy NH y Wheelock EF: Effects of intravenous silice on immune and nonimmune functions of the murine host. *J Immunol* 115:41-48, 1975.
24. Miller SD y Zarkower A: Alterations of murine immunologic responses after silice dust inhalation. *J Immunol* 113:1533-1545, 1974.
25. Allison AC, Harrington JC y Birbeck M: An examination of the cytotoxic effects of silice on macrophages. *J Exp Med* 124:141-147, 1966.
26. Nadler S y Goldfischer S: The intracellular release of lysosomal contents in macrophages that have ingested silice. *J Histochem Cytochem* 18:386-375, 1970.
27. Miller K, Calverley A y Kagan E: Evidence of a quartz-induced chemotactic factor for guinea pig alveolar macrophages. *Environ Res* 22:31-39, 1980.
28. Stankus RP y Banks DE: Immunologic alterations in silicosis. *Semin Resp Dis* 5:282-288, 1984.
29. Doll NJ, Stankus RP, Huomes J, Weill H, Gupta RC, Rodríguez M, Jones RN, Alspaugh MD y Salvaggio JE: Immune complexes and antibodies in silicosis. *J Allergy Clin Immunol* 68:281-285, 1981.
30. Pernis B y Paronetto F: Adjuvant effect of silice (tridynite) on antibody production. *Proc Soc Exp Biol Med* 110:390-397, 1962.
31. Editorial: Inhaled silica, the lung and the kidney. *Lancet* 2:22-23, 1978.
32. Jones RN, Turner-Warwick M, Ziskind M y Weil H: High prevalence of antinuclear antibodies in sandblaster's silicosis. *Am Rev Respir Dis* 113:393-395, 1976.
33. Suratt BM, Winn WC, Brody AR et al.: Acute silicosis in tombstone sandblaster. *Am Rev Respir Dis* 115:521-525, 1977.
34. Tomashow BM, Felton CP y Navarro C: Diffuse intrapulmonary hemorrhage, renal failure and systemic vasculitis. *Am J Med* 68:299-304, 1980.
35. Fauci AS: Systemic vasculitis. En: Glasscock, RI (Ed.), *Current therapy in nephrology and hypertension 1984-1985*. Ontario, BC Decker, 1984, 153-159.