

CASOS CLINICOS

Síndrome de Goodpasture y glomerulonefritis membranosa

C. Montoyo *, E. Rodríguez Paternina *, A. Andrés *, M. A. Martínez González **, M. Martín Villa ***, J. L. Vicario *** y M. Praga *

* Servicio de Nefrología. ** Servicio de Anatomía Patológica. *** Servicio de Inmunología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Describimos un paciente varón de veintiocho años que fue diagnosticado de síndrome de Goodpasture por presentar glomerulonefritis rápidamente progresiva, hemorragia pulmonar, anticuerpos antimembrana basal glomerular circulantes y un patrón de inmunofluorescencia lineal en la biopsia renal con la peculiaridad de que en la microscopía electrónica se encontraron depósitos subepiteliales electro-densos característicos de glomerulonefritis membranosa.

Palabras clave: **Síndrome de Goodpasture. Glomerulonefritis membranosa.**

GOODPASTURE'S SYNDROME AND MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS

SUMMARY

A 28-year-old man was admitted because of acute renal failure. Two months before admission he developed edema of the lower extremities; forty days later he noted cough with bloody sputum and dark urine. The diagnosis of Goodpasture's syndrome was made on the basis of the presence of a rapidly progressive glomerulonephritis, pulmonary hemorrhage and a lineal pattern by immunofluorescence. Circulating antiglomerular basement membrane antibodies were demonstrated in the serum. Electron microscopy revealed the unexpected finding of numerous subepithelial electron-dense deposits characteristic of a membranous glomerulonephritis.

Key words: **Goodpasture's syndrome. Membranous glomerulonephritis.**

Introducción

Dos son los mecanismos inmunológicos fundamentales en la producción de las enfermedades glomerulares. Por un lado, la formación de anticuerpos

frente a antígenos estructurales renales como se demuestra en la glomerulonefritis (GN) por anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG), aislada o asociada a hemorragia pulmonar —síndrome de Goodpasture—, que se manifiesta histológicamente por un patrón típico de inmunofluorescencia lineal. Por otro, el depósito de inmunocomplejos formados por un antígeno y su anticuerpo específico, que se expresa por un patrón de inmunofluorescencia granular¹. La GN membranosa constituye un ejemplo clásico de daño glomerular mediado por inmunocomplejos. Aunque estudios recientes² sugieren, en base a modelos experimentales, que la presencia de

Recibido: 29-IV-1989.
En versión definitiva: 10-VIII-1989.
Aceptado: 19-VIII-1989.

Correspondencia: Dr. M. Praga Terente.
Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km. 5,400.
28041 Madrid.

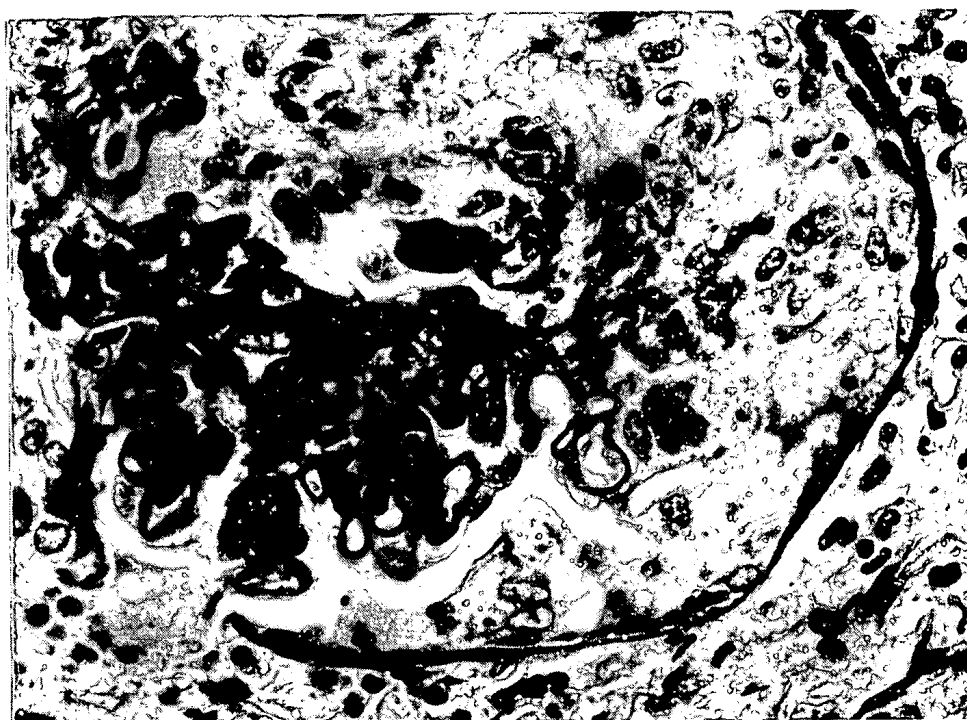


Fig. 1.—Detalle de un glomérulo de la primera biopsia con retracción del ovillo glomerular y extensa proliferación epitelial extracapilar (PAS \times 400).

inmunocomplejos en las estructuras renales puede estar en relación con fenómenos de autoinmunidad y formación de inmunocomplejos *in situ*, no se han identificado los antígenos renales que pudieran estar implicados en la enfermedad membranosa humana.

La coincidencia en un mismo individuo de datos histopatológicos característicos de GN por anticuerpos anti-MBG y de enfermedad por inmunocomplejos, aunque referida con anterioridad (tabla I), es un hallazgo poco común. Se ha descrito la evolución a glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) por anticuerpos anti-MBG de una GN membranosa previa y también la detección simultánea en el tiempo de ambas lesiones. En cualquier caso se trata de descripciones excepcionales y no siempre bien documentadas. Presentamos un caso de un paciente que desarrolló un cuadro completo de Goodpasture con datos en la biopsia de GN membranosa que clínicamente fue la primera en manifestarse.

Caso clínico

Un paciente varón de veintiocho años ingresó en nuestro hospital por fracaso renal agudo en agosto de 1987. Era fumador de 40-60 cigarrillos al día, no refería exposición a productos hidrocarbonados u otros tóxicos ni otros antecedentes personales o familiares de interés. Desde dos meses antes del ingreso había notado edemas maleolares importantes, sin cambios en la cantidad o aspecto de la orina. En las tres últimas semanas se añadió al cuadro astenia, náuseas y vómitos, febrícula y orina claramente hematórica. Asimismo refería en este último período tos ocasional con expectoración hemoptoica. Al ingreso la tensión arterial era de 160/70 mm de Hg, la temperatura 36,5°C, presentaba palidez de piel y mucosas, edemas pretibiales y maleolares y el resto de la exploración física era normal. El hematocrito era del 30 %; la hemoglobina de 10,9 g/dl con un VCM de 92 fl y

Tabla I Casos de GN membranosa con evolución a GNRP por anticuerpos anti-MBG

Autor	Biopsia	Inmunofluorescencia	Hemorragia pulmonar	Anticuerpos anti-MBG
Klassen ⁴	Primera: GNM	Granular	No	(-)*
	Segunda: GNM + GNE	Granular		
Moorthy ⁵	Primera: GNM	Granular	No	(+)
	Segunda: GNM + GNE	Granular		
Richman ⁶	Unica: GNM + GNE	Lineal	No	(+)
Kurki ⁷	Primera: GNM	Granular	No	(+)
	Segunda: GNE	No realizada		



Fig. 2.—Detalle de la membrana basal en la primera biopsia con discretos depósitos electrodensos subepiteliales (ME × 27000).

una CHCM de 35 g/dl; los leucocitos y las plaquetas eran normales. Tenía una creatinina plasmática de 7,7 mg/dl y un aclaramiento de 14,8 ml/min, una proteinuria de 7 g/24 h y hematuria macroscópica. Las proteínas totales eran de 4,3 g/dl, con una albúmina de 2,0 g/dl. En el proteinograma se observaba una fracción alfa-2 aumentada y gamma disminuida. El colesterol y los triglicéridos eran normales, y la sideremia de 56 mg/dl. Se realizó un estudio de anticuerpos antinucleares, anti-DNA, fracciones séricas del complemento C3 y C4, CH50, DNA-asa, HBsAg y anti-HBc que resultó negativo. El tipaje HLA fue A2, A11, CW4, C-, BW52, BW62, BW4, BW6, DR2, DR-, DQW1. La radiografía de tórax fue normal. El FEV₁ fue de 3,2 litros, la FVC del 86 % y el FEV₁/FVC del 92 %. La KCO fue también normal.

En los primeros días de ingreso se hizo una biopsia renal percutánea. En la microscopía óptica se observaban grandes semilunas circunferenciales que comprimían el ovillo en el 90 % de los glomérulos; había cilindros hemáticos en los túbulos y los vasos eran normales. La inmunofluorescencia dio un patrón lineal para IgG en las paredes capilares y fibrinógeno en las semilunas. Se demostró la existencia de anticuerpos anti-MBG circulantes mediante técnica de ELISA (Anti-Goodpasture Antigen Quantitative Kit, Biocarb Diagnostics, Suecia). El título inicial fue de 1.000 unidades de ELISA (UE) (positivo > 10 UE). Posteriormente se conoció el resultado de la microscopía electrónica, en la que se apreciaban numerosos depósitos electrodensos regularmente distribuidos a lo largo de la vertiente subepitelial de la membrana

Casos de presentación simultánea de GN membranosa y GNRP por anticuerpos anti-MBG

Autor	Biopsia	Inmunofluorescencia	Hemorragia pulmonar	Anticuerpos anti-MBG
Agodoa ⁸	Primera: GNE + GNM? Segunda: GNE + GNM?	Lineal Lineal + granular	Sí	(+)
Pasternack ⁹	Unica: GNE + GNM?	Lineal	Sí	(+)
Pettersson ¹⁰	Unica: GNE + GNM?	Lineal	No	(+)
Sharon ¹¹	Unica: GNE + GNM	Lineal	Sí	(+)
Tomaszewski ¹²	Unica: GNE + GNM	Lineal	Sí	(+)

GNM: Glomerulonefritis membranosa.

GNE: Glomerulonefritis extracapilar.

(*): IgG eluida → patrón lineal.

GNRP: Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

ANTI-MBG: Antimembrana basal glomerular.

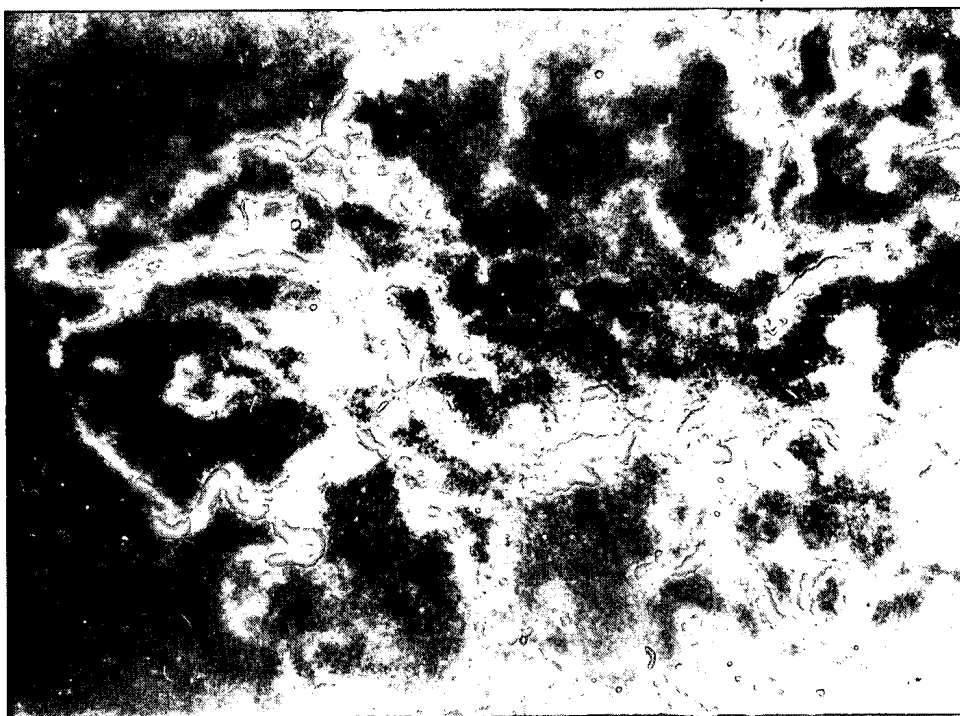


Fig. 3.—Inmunofluorescencia del glomérulo mostrando depósito lineal de IgG en la membrana basal del capilar glomerular (IF \times 400).

basal, característicos de una glomerulonefritis membranosa en estadio I.

La función renal se deterioró a pesar de mantener diuresis superiores a 1.000 ml/día, por lo que se inició hemodiálisis ya desde el tercer día de ingreso. Recibió tratamiento con tres choques de esteroides, ciclofosfamida (2 mg/kg/día), dipiridamol y prednisona oral. Se hicieron doce sesiones de plasmáferesis, que hubieron de suspenderse por trastornos de la coagulación que se relacionaron con deplección de factores. El dipiridamol hubo de retirarse por intolerancia gástrica y la ciclofosfamida por leucopenia tras dos meses de tratamiento. En dos determinaciones para anticuerpos anti-MBG obtenidas quince y veintidós días después del inicio del tratamiento, el título descendió a 55 y 93 UE, respectivamente.

El 29 de septiembre se hizo una segunda biopsia renal. Se observó una esclerosis completa o parcial de la mayoría de los glomérulos, en algunos había restos de semilunas celulares; fibrosis irregular en el intersticio y túbulos con atrofia parcheada. En la inmunofluorescencia se vieron depósitos lineales de IgG en algunos glomérulos. Desafortunadamente, no se pudo obtener muestra para microscopia electrónica.

A pesar de esta evolución a la esclerosis glomerular, la función renal mejoró parcialmente hasta un aclaramiento de creatinina de 15 ml/min, lo que permitió suspender la diálisis. Fue dado de alta el 23 de octubre. Hasta este momento persistió con hematuria

macroscópica y aún después con proteinuria de rango nefrótico. En enero de 1988 precisó la entrada en programa de hemodiálisis por deterioro de la función renal con sintomatología urémica evidente.

Discusión

El diagnóstico inicial de nuestro paciente fue el de síndrome de Goodpasture en base a la presencia de GNRP con proliferación extracapilar severa, un patrón de inmunofluorescencia lineal en la biopsia, anticuerpos anti-MBG circulantes y hemorragia pulmonar —antecedentes de hemoptisis las tres semanas previas al ingreso—. Asimismo se demostraba la existencia del antígeno HLA DR2, frecuentemente asociado a esta enfermedad³. Llamaba la atención la historia de edemas precediendo en un mes y medio a la aparición de hematuria macroscópica y la existencia a lo largo de toda la evolución de proteinuria de rango nefrótico, hechos que quedaron luego explicados por el hallazgo en la microscopia electrónica de depósitos subepiteliales típicos de GN membranosa.

Se trata, por tanto, de un caso en el que se combinan datos de daño glomerular mediado por anticuerpos anti-MBG y, al mismo tiempo, por inmunocomplejos. Esta asociación fue descrita por primera vez en 1974 por Klassen et al.⁴ en un paciente que un año después de haber sido diagnosticado de nefropatía membranosa mediante biopsia presentó un brusco

deterioro de función renal por una GN extracapilar comprobada en la autopsia. La inmunofluorescencia fue granular en ambas ocasiones y no se pudo demostrar la existencia de anticuerpos anti-MBG circulantes. Sin embargo, comprobaban que la IgG obtenida del riñón mediante técnicas de elución se unía a membrana basal glomerular de riñones normales de humanos y primates, dando un patrón lineal de inmunofluorescencia. Ellos postulan un mecanismo según el cual en los riñones dañados por inmunocomplejos habría una producción aumentada de material de la membrana basal por las células epiteliales; la liberación a la circulación de este material, o bien de la propia membrana basal alterada en su composición por los inmunocomplejos, induciría la formación de anticuerpos anti-MBG que serían los responsables de nuevas lesiones.

Posteriormente se ha descrito en otras tres ocasiones⁵⁻⁷ el desarrollo de una GN extracapilar mediada por anticuerpos anti-MBG a partir de una glomerulonefritis membranosa previa (tabla I). En el caso aportado por Moorthy et al.⁵ el hallazgo de anticuerpos anti-MBG circulantes no se correlaciona con el patrón de inmunofluorescencia encontrado en las biopsias, que es en todo momento granular. Kurki et al.⁷, estudiando retrospectivamente las muestras de suero almacenadas de su paciente, comprueban una elevación del título de anticuerpos anti-MBG que precede en el tiempo al deterioro agudo de la función renal; en la segunda biopsia donde se demuestra una microscopia óptica característica de GN extracapilar no se realizó inmunofluorescencia. Ni en estos casos ni en el de Richman et al.⁶, que sí encuentran una inmunofluorescencia lineal, hubo evidencia de hemorragia pulmonar asociada.

Por otro lado se recoge la presentación de GN membranosa y GN extracapilar por anticuerpos anti-MBG de forma coincidente en el tiempo (tabla I). Un caso especial es el de Agodoa et al.⁸ que observan la aparición de un patrón de inmunofluorescencia granular tras la remisión de un síndrome de Goodpasture y que incluimos en este grupo porque ya en la primera biopsia había pequeños depósitos subepiteliales electrodensos. Pasternack et al.⁹ y Pettersson et al.¹⁰ definen sus hallazgos de microscopia electrónica como análogos a los de una GN membranosa precoz, pero encuentran depósitos no homogéneos y, como Agodoa et al.⁸, de distribución irregular. En los pacientes de Sharon et al.¹¹ y Tomaszewski et al.¹² sí se describe una GN membranosa típica y, como en el nuestro, un cuadro completo de síndrome de Goodpasture. En estos dos casos la presentación clínica y la detección de ambos tipos de lesiones fue simultánea. En el nuestro, al igual que en el de Richman et al.⁶, la afectación inicial pudo ser la GN membranosa; el hecho de que el enfermo manifestara edema importante sin cambios en el volumen

o aspecto de la orina desde un mes y medio antes del comienzo de la hematuria macroscópica podría sugerir que en ese período de tiempo el daño glomerulocongénitas¹⁻⁴, si bien también se presenta en adultos meses afecta de diversas alteraciones congénitas. En la aparición de la hematuria macroscópica podría señalar el inicio de la proliferación extracapilar inducida por anticuerpos anti-MBG. No obstante, es evidente que esta secuencia clínica no permite extraer conclusiones definitivas sobre la cronología inmunológica dada la gran variabilidad de presentación de las GNRP.

En conclusión, describimos un paciente en el que se pudo demostrar un cuadro completo de Goodpasture con GNRP, un patrón de inmunofluorescencia lineal, anticuerpos anti-MBG circulantes y hemorragia pulmonar y, además, manifestaciones clínicas e histopatológicas características de una GN membranosa asociada, que nosotros pensamos que fue la primera en el tiempo. Se trata, por tanto, de un caso con la peculiaridad de que en un mismo individuo se combinan los dos mecanismos inmunológicos (depósito de inmunocomplejos y anticuerpos anti-MBG) considerados en principio como alternativos en la producción de daño glomerular.

Bibliografía

1. Wilson CB y Dixon FJ: The renal response to immunological injury. En: Brenner BM y Rector FC; ed. The kidney. Filadelfia, WB Saunders Co, 800, 1986.
2. Brentjens JR y Andrés G: Interaction of antibodies with renal cell surface antigens. *Kidney Int* 35:954-968, 1989.
3. Rees AJ, Peters DK, Compston DA y Batchelor JR: Strong association between HLA-DRW2 and antibody-mediated Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1:966-978, 1978.
4. Klassen J, Elwood C, Grossberg AL, Milgrom F, Montes M, Sepúlveda M y Andrés GA: Evolution of membranous nephropathy into anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *New Engl J Med* 290:1340-1344, 1974.
5. Moorthy A, Zimmerman S, Burkholder P y Harrington A: Association of crescentic glomerulonephritis with membranous glomerulonephropathy: a report of 3 cases. *Clin Nephrol* 6:319-325, 1976.
6. Richman A, Rifkin S y McAllister C: Rapidly progressive glomerulonephritis-combined antiglomerular basement membrane antibody and immune complex pathogenesis. *Human Pathol* 12:597-604, 1981.
7. Kurki P, Helve T, Von Bonsdorff M, Tornroth T, Pettersson E, Riska H y Miettinen A: Transformation of membranous glomerulonephritis into crescentic glomerulonephritis with glomerular basement membrane antibodies. *Nephron* 38:134-137, 1984.
8. Agodoa LCY, Stricker GE, George CRP, Glasscock R y Quadracci LJ: The appearance of non linear deposits of immunoglobulins in Goodpasture's syndrome. *Am J Med* 61:407-413, 1976.
9. Pasternack A, Tornroth T y Linder E: Evidence of both anti-GBM and immune complex-mediated pathogenesis in the initial phase of Goodpasture's syndrome. *Clin Nephrol* 8:77-85, 1978.
10. Pettersson E, Tornroth T y Miettinen A: Simultaneous antiglo-

SINDROME DE GOODPASTURE Y GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

- merular basement membrane and membranous glomerulonephritis: case report and literature review. *Clin Immunol Immunopathol* 31(2):171-180, 1984.
11. Sharon Z, Rohde R y Lewis E: Report of a case of Goodpasture's syndrome with unusual immunohistology and antibody reactivity. *Clin Immunol Immunopathol* 18:402-414, 1981.
 12. Tomaszewski M, Hassell L, Moure J y Antonovych T: Goodpasture's syndrome-local and diffuse deposition of antibody in glomerular basement membrane. *Case Report Clin Nephrol* 20:44-48, 1983.