

Enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular asociada a granulomatosis de Wegener

M. J. Merino, J. M. Onaindía, F. Fernández Girón, C. Suárez, F. Fernández Mora, M. Benítez, F. Hermsilla y J. González

Sección de Nefrología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

RESUMEN

Se describe el caso de un varón de 71 años de edad, con fracaso renal agudo y presencia en suero de anticuerpos anti-membrana basal glomerular, junto a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos con patrón perinuclear. En su evolución, muestra datos clínicos e histológicos compatibles con enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular y Granulomatosis de Wegener. Revisamos la bibliografía publicada y las características clínicas y patológicas de ambas enfermedades.

Palabras clave: **Enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular. ANCA. Granulomatosis de Wegener.**

COEXISTENT ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE DISEASE AND WEGENER'S GRANULOMATOSIS

SUMMARY

We report the case of a 71 year-old man that was admitted to the hospital because of acute renal failure and evidence in serum of anti-glomerular basement membrane antibodies associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies having a perinuclear pattern. The evolution shows clinical and pathological features of anti-glomerular basement membrane antibodies disease and Wegener's granulomatosis. We review the published bibliography as well as clinical and pathologic features of both diseases.

Key words: **Anti-glomerular basement membrane disease. ANCA. Wegener's granulomatosis.**

INTRODUCCION

La enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Ac anti-MBG) se define como una glomerulonefritis (GN) necrotizante focal con prolifera-

ción extracapilar, depósitos lineales de IgG sobre la MBG en la inmunofluorescencia (IF) renal y Ac circulantes en el suero específicos para la MBG. Si se asocia a hemorragia pulmonar se denomina síndrome de Goodpasture¹.

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis granulomatosa de pequeño vaso con afectación predominante de vías respiratorias y riñón (necrosis fibrinoide, semilunas y granulomas periglomerulares). La IF es habitualmente negativa. En su forma generalizada y activa, hasta un 90 % de los casos muestran en el suero anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos con patrón citoplasmático (c-ANCA) y especificidad para la proteinasa 3 (PR3)².

Recibido: 6-VII-95.
En versión definitiva: 14-VII-95.
Aceptado: 14-VII-95.

Correspondencia: Dra. M.^a J. Merino Pérez.
Sección de Nefrología.
Hospital Juan Ramón Jiménez.
Ronda Norte, s/n.
21005 Huelva.

La enfermedad por Ac anti-MBG y la GW son consideradas entidades con distinto mecanismo patogénico, si bien las dos se incluyen en el diagnóstico diferencial del síndrome «neumo-renal».

En los últimos años se ha descrito la presencia simultánea de Ac anti-MBG y ANCA. Según las series, hasta un 30 % de pacientes con enfermedad por Ac anti-MBG presentan ANCA, generalmente con patrón perinuclear (p-ANCA) y especificidad para la mieloperoxidasa (MPO). En estos casos, suele existir evidencia clínica de vasculitis sistémica asociada³⁻⁸, aunque muy pocos reúnen criterios diagnósticos de GW.

Presentamos un caso con ambos tipos de Ac junto con manifestaciones clínicas y patológicas compatibles con GW.

CASO CLINICO

Varón de 71 años de edad que consulta por fiebre, astenia y orinas oscuras de 20 días de evolución. Un año antes fue diagnosticado de episcleritis y otitis serosa crónica. Refería dos episodios de esputos hemoptoicos cinco meses antes del ingreso. En la exploración destacaba: T^o37,5°C, TA 120/60 mmHg, exploración ORL normal. En la analítica, anemia normocítica normocroma, leucocitosis con neutrofilia y VSG > 130 mm/1.^a h. Urea 180 mg/dl, creatinina 9,5 mg/dl, sodio 139 meq/l, potasio 5,8 meq/l con acidosis metabólica. Sedimento con 15-20 hematíes/c. Proteinuria 1,5 g/24 h. Los ANA, anti-DNA, factor reumatoide, crioglobulinas, serología de virus B, C y VIH negativos. Complemento normal. Inmunocomplejos circulantes 58 mcg/ml (Nefelometría, normal < 1.5). Ac anti-MBG 4,62 (Enzimoimmunoanálisis, normal < 1) y p-ANCA 1/80 (inmunofluorescencia indirecta, normal < 1/10) anti-MPO (enzimoimmunoanálisis). En la ecografía abdominal, riñones aumentados de tamaño sin uropatía obstructiva. Broncoscopia normal. Al 2.º día de ingreso, se inició hemodiálisis y ultrafiltración por anuria. Se realizó biopsia renal percutánea contabilizándose 30 glomérulos con afectación global y difusa, formación de semilunas, amplias áreas de necrosis fibrinoide, así como células gigantes multinucleadas de aspecto granulomatoso. Intenso infiltrado intersticial de predominio linfocitario y atrofia tubular parcheada. Los vasos no presentaron cambios inflamatorios tipo vasculitis (fig. 1). La IF mostró depósitos lineales de IgG y C3 de forma focal y granulares de IgM en la MBG.

Con estos hallazgos, se inicia tratamiento con bolos de metilprednisolona seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día, ciclofosfamida 2 mg/kg/día vía oral y plasmaféresis (3 litros de plasma fresco a días alternos), hasta un total de nueve sesiones. Tras 17 días, se suspende el tratamiento por pancitopenia atribui-

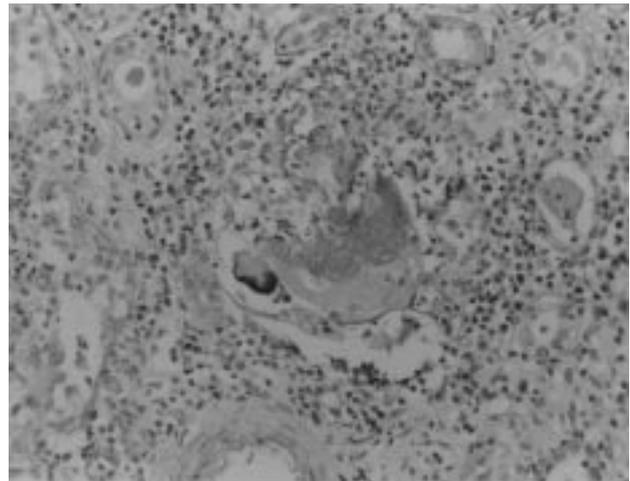


Fig. 1.— Glomérulo con necrosis fibrinoide y semiluna. Célula gigante multinucleada periglomerular. (Hematoxilina-Eosina).

da a ciclofosfamida. El aspirado de médula ósea fue normal. En ese momento los Ac anti-MBG y ANCA eran 1,94 y 1/10 respectivamente. A los dos días de retirar la medicación, aparecen epistaxis y úlceras orales en paladar, mejillas, lengua y labios muy dolorosas y de evolución tórpida que no mejoran con talidomida (fig. 2). Se realiza nueva exploración ORL (un mes de la primera) y biopsia, mostrando una lesión granulante, friable que afecta a suelo de fosa nasal izquierda, vestíbulo, cornete inferior y labio superior; el estudio histológico se informó como amplia área de necrosis. La serología y cultivos fueron negativos. Un TAC mostró aumento de partes blandas en fosas nasales y vestíbulo. El paciente sufrió empeoramiento progresivo de las lesiones orales con necrosis severa y epistaxis mantenida a pesar de cauterizaciones repetidas. La evolución tan agresiva de estas lesiones atribuidas a la enfermedad de base, motivó el



Fig. 2.— Úlceras orales en paladar y lengua.

inicio de tratamiento con trimetropin/sulfametoxazol, gammaglobulina hiperinmune (0,4 g/kg/día) y posteriormente ciclosporina A (5 mg/kg/día), sin respuesta. El paciente falleció a los dos meses del ingreso, apareciendo en las horas previas al éxitus un infiltrado alveolo-intersticial bilateral. No fue concedida la necropsia.

DISCUSION

La enfermedad por Ac anti-MBG y la GW presentan hallazgos comunes. Ambas pueden desarrollar una GN necrotizante focal con proliferación extracapilar asociada a hemorragia pulmonar. En cambio difieren en la IF: en la primera, aparecen depósitos lineales de IgG en la MBG y es negativa o pauci-inmune en la segunda. Los criterios diagnósticos de GW en su forma generalizada son: evidencia clínica de enfermedad en vías aéreas superiores, pulmón y/o riñón (al menos en dos de ellos) y vasculitis granulomatosa en uno o dos de estos tejidos⁹. Generalmente se acompaña de c-ANCA con especificidad para la PR3².

En un 30 % de pacientes con enfermedad por Ac anti-MBG aparecen ANCA. Habitualmente existe evidencia de vasculitis sistémica asociada, pero son muy pocos los casos descritos que cumplan criterios de GW^{5,6,10}. El patrón más frecuente es p-ANCA con especificidad para la MPO^{3,4,6-8}, pero también pueden aparecer c-ANCA^{5,11}. En la IF pueden presentarse depósitos granulares de IgM asociados al patrón lineal de IgG sobre la MBG⁵. La edad de los pacientes es más avanzada^{7,8,10}, y en la mayoría los ANCA están presentes en el momento del diagnóstico de enfermedad por Ac anti-MBG, aunque pueden aparecer en su curso, varios años después¹² o presentarse primero como vasculitis¹⁰. En general, pacientes con ambos Ac tienen mejor respuesta clínica y recuperación de función renal, tras el tratamiento, que aquellos con enfermedad por Ac anti-MBG aislada³⁻⁷. La relación patogénica de ambos Ac es desconocida. Se ha postulado que los ANCA se presentan primero, lesionando la MBG y desencadenando la formación de los Ac anti-MBG^{4,6}. Existe un modelo experimental en el que la intoxicación con cloruro de mercurio de la rata Brown Norway, indujo la aparición paralela de los dos Ac junto con la activación policlonal de linfocitos B^{8,13}.

El caso que presentamos es un paciente de edad avanzada con antecedentes de otitis y episcleritis que desarrolla una GN necrotizante focal con proliferación extracapilar, granulomas periglomerulares, Ac anti-MBG y p-ANCA. Tras la suspensión del tratamiento inmunosupresor, aparecen amplias áreas de necrosis en cavidad orofaríngea y fosas nasales, de

evolución muy tórpida y sin respuesta a varios tratamientos (talidomida, trimetropin/sulfametoxazol, gammaglobulina hiperinmune y ciclosporina A)¹³⁻¹⁵. El descenso de los niveles de ANCA, así como el tratamiento inmunosupresor previo, hacen dudar que sean debidas a la enfermedad de base. Sin embargo, la evolución tan agresiva, con necrosis severa de la vía aérea superior y el rápido empeoramiento clínico concomitante, nos inclina a pensar que están relacionadas con la GW. En ésta, las lesiones orales aparecen en un 77 % de los casos siendo persistentes y progresivas, carácter que las distingue de las aftas (más vanales y recurrentes)¹⁶. La biopsia de mucosa de vías respiratorias altas en la GW, frecuentemente muestra cambios inflamatorios inespecíficos o pueden ser interpretados como necrosis². En una serie publicada de 58 biopsias de lesiones nasales, un 53 % presentaban necrosis, que asociada a vasculitis granulomatosa renal o pulmonar era considerada como sugestiva de GW¹⁷.

En conclusión, y a pesar de las dificultades diagnósticas, creemos que se trata de una enfermedad por Ac anti-MBG con datos clínicos (episcleritis, otitis serosa, epistaxis, úlceras orales), serológicos (p-ANCA con especificidad para la MPO) e histológicos (necrosis fibrinoide, granulomas periglomerulares, depósitos granulares a nivel renal y necrosis masiva en vía aérea superior) compatibles con GW asociada. La frecuencia de esta asociación es muy baja. En nuestro caso, la mala evolución a pesar del intenso tratamiento sugiere que el pronóstico puede ser más grave que lo previamente descrito.

Bibliografía

1. Heptinstall RH: Antiglomerular basement membrane antibody disease. En Heptinstall ed. *Pathology of the Kidney*. Fourth edition. Little, Brown: 677-712. Boston 1992.
2. Gaskin G y Pusey CD: Systemic vasculitis. En Cameron Davison, Grunfeld, Kerr and Ritz ed. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press: 613-636. Oxford, 1992.
3. Ortiz A y Egido J: Enfermedades renales y anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilos (ANCA). *Nefrología* XI (3):211-216, 1991.
4. Mirapeix E, Bosch X y Revert LL: Anticuerpos anticitoplasmáticos (ANCA). Vasculitis y glomerulonefritis. *Nefrología* XI (5):386-397. 1991.
5. Jayne DRW, Marshall PD, Jones SJ y Lockwood CM: Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 37:965-970, 1990.
6. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 329 (27):2019-2026. 1993.
7. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodríguez R, López-Soto A, Ingelmo M y Revert L: Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 36 (3):107-113. 1991.

ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS ANTI-MBG Y ANCA

8. Noel LH y cols.: Anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA): associations cliniques et aspects immunologiques. En Funck-Brentano JL, Bach JF, Kreis H, Grunfeld JP eds. *Actualités Néprologiques Jean Hamburger, Hopital Necker. Médecine-Sciences Flammarion*: 223-253. Paris, 1992.
9. Fauci AS y cols.: Wegener granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 98:76-85. 1983.
10. Wahls TL, Bonsib SM y Schuster VL: Coexistent Wegener's granulomatosis and antiglomerular basement membrane disease. *Hum Pathol* 18 (2):202-205. 1987.
11. O'Donoghue DJ, Short CD, Brenchley PEC, Lawler W y Ballardie FW: Sequential development of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies complicating anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 32 (12):251-255. 1989.
12. Vanhille P, Noel LH, Reumaux D, Fleury D, Lemaitre V y Gobert P: Late emergence of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in a dilyzed patient with anti-glomerular basement glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 33:257-258. 1990.
13. Kallenberg CGM, Brouwer E, Weening JJ y Cohen Tervaert JW: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 46:1-15. 1994.
14. Gross WL and Rasmussen N: Treatment of Wegener's granulomatosis: the view from two non-nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 9:1219-1225. 1994.
15. Tuso P, Moudgil A, Jeffery H y cols.: Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibodypositive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin. *Am J Kidney Dis* XX (5):504-508, 1992.
16. Frances C, Huong LT, Plette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B, Blétry O y Godeau P: Wegener's granulomatosis. *Arch Dermatol* 130:861-867. 1994.
17. Colby TV, Tazelaar HD, Specks U y DeRemee RA: Nasal biopsy in Wegener's granulomatosis. *Hum Pathol* 22 (2):101-104. 1991.