

CASOS CLINICOS

Síndrome de Goodpasture asociado a P-ANCA

C. Fernández Rivera, P. Bouza, L. Valbuena*, A. Alonso, E. Vázquez Martul* y F. Valdés
Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica*. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente con insuficiencia renal rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar. La biopsia renal mostró una glomerulonefritis extracapilar con depósitos lineales de IgG. Serológicamente se evidenció positividad para anticuerpos antimembrana basal glomerular y ANCA con patrón perinuclear. Tras recibir tratamiento con esteroides, ciclofosfamida, plasmaféresis e inmunoadsorción, la hemorragia pulmonar cedió; sin embargo, el paciente permaneció en hemodiálisis, falleciendo finalmente a consecuencia de una sepsis de origen pulmonar. Dos incógnitas se plantean en este caso: la primera, ¿qué papel juega la presencia de P-ANCA en la enfermedad de Goodpasture?, y la segunda, ¿cuál es el tratamiento más adecuado para estos enfermos?

Palabras clave: **Síndrome de Goodpasture. ANCA. Inmunoadsorción. Glomerulonefritis extracapilar. Hemorragia pulmonar.**

GOODPASTURE'S SYNDROME ASSOCIATED WITH P-ANCA

SUMMARY

We report a patient with rapidly progressive glomerulonephritis and alveolar hemorrhage. The diagnosis by renal biopsy was extracapillary glomerulonephritis with linear deposits of immunoglobulin G. Serologically, anti-glomerular basement membrane antibodies and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear distribution were present. The patient was treated with steroids, cyclophosphamide, immunoadsorption and plasma exchange. Alveolar hemorrhage ceased but the patient needed dialysis. He died twelve days after admission to hospital from lung sepsis. This case poses two questions: 1. What is the role of P-ANCA's in Goodpasture's syndrome? 2. What is the optimum treatment and how should it be monitored?

Key words: **Goodpasture's syndrome. ANCA's. Immunoadsorption. Extracapillary glomerulonephritis. Alveolar hemorrhage.**

Recibido: 21-XII-1994.
En versión definitiva: 20-VII-1995.
Aceptado: 16-VIII-1995.

Correspondencia: Dr. C. Fernández Rivera.
Servicio de Nefrología.
Hospital Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84.
15006 La Coruña.

INTRODUCCION

La enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (AMBG) es un trastorno caracterizado por la presencia de autoanticuerpos dirigidos específicamente contra las membranas basales de los glomérulos y de otros órganos. Sus manifestaciones típi-

cas son la glomerulonefritis rápidamente progresiva y la hemorragia pulmonar, síndrome habitualmente conocido como síndrome de Goodpasture¹. Dado que esta asociación puede presentarse en diversas patologías², su diagnóstico se basa en la detección de AMBG, cuyo papel etiopatogénico fue descrito por Lerner³.

Los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) fueron descritos por primera vez por Davies en 1982⁴, siendo posteriormente implicados tanto en el diagnóstico como marcador de actividad de la enfermedad de Wegener⁵ como en el diagnóstico de las vasculitis sistémicas y de la glomerulonefritis necrotizante extracapilar⁶. En 1988, Lockwood encontró una incidencia de hasta un 30 % de pacientes que simultáneamente presentaban AMBG y ANCA⁷, desconociendo el papel exacto de esta asociación. Más recientemente han sido publicados algunos trabajos que tratan de dar una explicación clínica y etiopatogénica del proceso⁸⁻¹².

A pesar de que la efectividad del tratamiento con esteroides, inmunosupresores y plasmaféresis en la enfermedad de Goodpasture está bien documentada^{13,14}, permanece por definir el papel de la inmunoadsorción, técnica con aparentes ventajas y menor número de complicaciones^{15,16}.

Presentamos a continuación un caso de enfermedad de Goodpasture con P-ANCA positivos, discutiéndose el posible papel clínico y etiopatogénico de estos últimos, así como las opciones para el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

DESCRIPCION DEL CASO

Varón de 57 años de edad, que ingresa en el hospital por insuficiencia renal severa y hemoptisis.

El paciente era un fumador importante, diagnosticado previamente de psoriasis cutánea e HTA esencial. Una analítica realizada ocho meses antes de su ingreso no había mostrado alteraciones. Cuatro meses después se realiza un nuevo estudio, en el que presenta: urea, 40 mg/dl; hematócrito (Hcto), 44 %; hemoglobina (Hb), 15 g/l, con 40 hematíes/campo y aislados cilindros hialinogranulosos en el sedimento urinario; la proteinuria era negativa. Dos meses más tarde consulta a su médico por astenia, presentando en esta ocasión: Hb, 13 g/l; Hcto, 37 %, creatinina, 2,7 mg/dl urea, 75 mg/dl; ácido úrico, 7,8 mg/dl; sedimento: 40-50 hematíes/campo, con cilindros hialinogranulosos e indicios de albúmina; las fracciones C3 y C4 del complemento fueron normales y los títulos de ANA 1/20, no detectándose AMBG. La radiografía de tórax, electrocardiograma y ecografía renal fueron normales.

Tres semanas antes del ingreso el paciente refiere rinorrea purulenta acompañada de malestar general, astenia, anorexia y sensación de distermia, prescribiéndose un antibiótico oral. Días después comienza con disnea progresiva, tos con expectoración hemoptoica, mialgias generalizadas con parestesias en brazos y piernas, náuseas y vómitos, por lo que acude a urgencias. En la exploración física se objetiva una presión arterial de 180/110 mmHg, temperatura 36,5° C, frecuencia cardíaca 82 l.p.m. y frecuencia respiratoria de 30 r.p.m. La auscultación cardíaca era normal y en la auscultación pulmonar se apreciaban crepitantes en ambos hemitórax. El abdomen y las extremidades no mostraban signo patológico alguno. La analítica al ingreso era: 7.600 leucocitos con fórmula normal; Hcto, 24 %; Hb, 7 g/l; creatinina, 15 mg/dl; urea, 300 mg/dl; Na, 128 mEq/l; K 4,5 mEq/l. Gasometría arterial: pO₂ 70 mmHg; pH 7,40, y CO₃H⁻, 19 mEq/l. En la radiografía de tórax se evidenciaba un infiltrado pulmonar bilateral, siendo una radiografía de senos paranasales y una ecografía renal rigurosamente normales. El resto de la bioquímica sanguínea, complemento (C3 y C4) e inmunoglobulinas fueron normales. Los ANCA fueron positivos con un patrón perinuclear (IF indirecta), así como los AMBG con un título de 6,10 (valores normales < 1; EIA). Los ANA, factor reumatoide, proteína C reactiva y serología de hepatitis B y C fueron negativos. Se realizó una biopsia renal que mostró una glomerulonefritis extracapilar necrotizante con un 100 % de glomérulos afectados por semilunas fibrocelulares, con depósitos lineales de IgG en las membranas basales glomerulares (figs. 1 y 2).

Inicialmente, y en espera del resultado del estudio anatomopatológico, se administraron 3 bolus de 500 mg de 6-metilprednisolona, sin evidenciarse mejoría alguna, comenzándose hemodiálisis. En los días si-

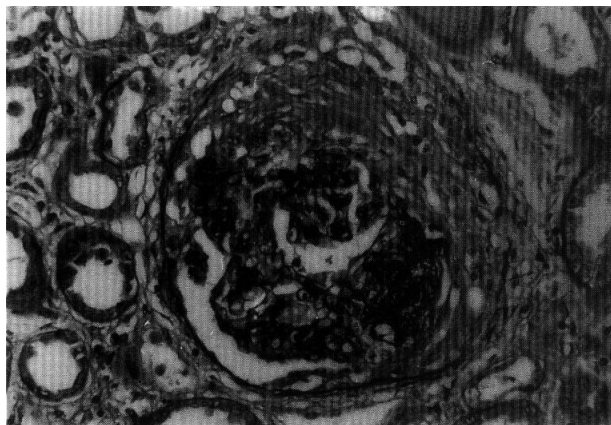


Fig. 1.—Glomérulo con marcada distorsión del ovillo por la existencia de una semiluna fibrosa que alcanza casi toda la circunferencia de la cápsula de Bowman (PAS X 330).

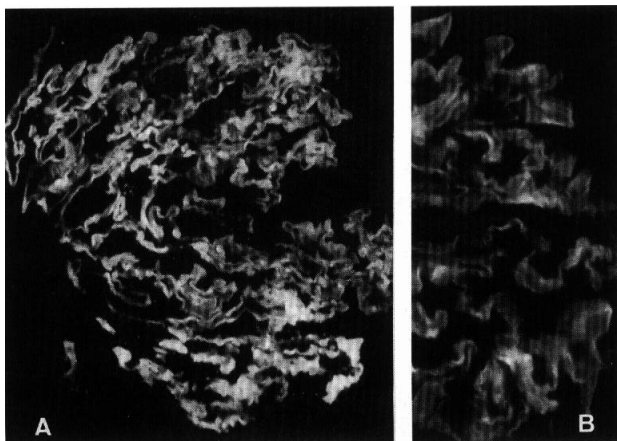


Fig. 2.—A. Depósito lineales de IgG en las membranas basales de los capilares glomerulares (X 275). B. Mayor detalle en otro glomérulo donde se aprecia la uniformidad de la fluorescencia en las membranas basales (X 350).

güentes la hemorragia pulmonar persistió, siendo trasladado a UCI e iniciada ventilación mecánica. Al tratamiento previo se añadió ciclofosfamida (3 mg/kg/día) y plasmaféresis (Plasmafilter PF 2000, Gambro, Sweeden; 4 litros/sesión), alternando esta última con inmunoadsorción (Inmunosorba TR-350, Asahi Medical Co, LTD., Japan). Tras la segunda sesión de plasmaféresis, la hemorragia pulmonar cedió, objetivándose la negativización de los ANCA tras 5 días de tratamiento combinado con plasmaféresis e inmunoadsorción y disminución del título de AMBG hasta 1,17, acompañado de una significativa mejoría de la situación clínica y hemodinámica del enfermo. Sin embargo, el paciente empeoró nuevamente en los días sucesivos, falleciendo al duodécimo día de ingreso a consecuencia de una sepsis de origen pulmonar, con aislamiento de *Acinetobacter calcoaceticus* en los cultivos de secreciones bronquiales. El estudio necrópsico confirmó los datos clínicos, no demostrándose lesiones vasculíticas ni la presencia de AMBG en los alvéolos pulmonares.

DISCUSION

El caso descrito corresponde a una típica forma de presentación de la enfermedad de Goodpasture, en esta ocasión acompañada de síntomas «vasculíticos» (mialgias, artralgias, parestesias) que no son manifestaciones habituales de la enfermedad^{2,14}. En 1988 se realizó un estudio prospectivo⁷ que puso de manifiesto la no infrecuente asociación de AMBG y ANCA; a pesar de que su incidencia era del 30 %, se desconocía tanto el patrón de inmunofluorescencia como su significación clínica. En los últimos años se

han publicado varios casos clínicos y revisiones de pacientes que simultáneamente presentaban AMBG y ANCA positivos⁸⁻¹², lo cual hace pensar que su coincidencia no se trata de un simple epifenómeno. Para algunos autores^{9,10}, los ANCA representarían serológicamente al fenómeno vasculítico que en ocasiones acompaña a la enfermedad de Goodpasture. Sin embargo, no ha podido demostrarse la presencia de AMBG en la enfermedad de Wegener, aunque sí la presencia de PANCA y C-ANCA en individuos con enfermedad por AMBG¹¹, representando a un subgrupo de pacientes con pronóstico más favorable⁸.

Si clínicamente la asociación de estos anticuerpos es motivo de controversia, a nivel etiopatogénico tampoco se ha llegado a ningún consenso. Así, mientras que para algunos autores su presencia es consecuencia de la activación policlonal inicial¹⁷, otros creen que su autorregulación sigue caminos diferentes¹⁰. Por último, otros grupos⁸ señalan la posibilidad de que los ANCA actúen directamente sobre el endotelio vascular, dando lugar a la exposición de antígenos que activarían la producción de AMBG, desencadenando así la enfermedad de Goodpasture.

Tras esta primera deliberación cabe plantearse una segunda cuestión. El tratamiento de la enfermedad por AMBG, a pesar de nuevas orientaciones surgidas en la última década, parece estar bien establecido¹³⁻¹⁵. Asimismo, con los actuales tratamientos, el pronóstico de la enfermedad renal asociada a ANCA ha mejorado de manera notable. La diferencia entre ambas entidades en cuanto al tratamiento radica únicamente en la duración del mismo y en la administración o no de plasmaféresis y/o inmunoadsorción. Esta última técnica parece ofrecer importantes ventajas frente a la plasmaféresis, habiendo sido descrita su eficacia en el tratamiento de la nefritis lúpica y de algunas vasculitis¹⁸. En cuanto a la enfermedad por AMBG, su utilización resulta por el momento controvertida. Así, en 1985 se comunicaron resultados favorables en un paciente en el que la plasmaféresis no había conseguido frenar la hemorragia pulmonar¹⁵. Más recientemente, Esnault¹⁶ comunicó un buen aclaramiento de inmunoglobulinas, aunque sin disminución de la tasa total de AMBG, si bien se consiguió la remisión de la hemorragia pulmonar en un paciente tratado con inmunoadsorción.

La experiencia de algunos autores^{8,15} parece indicar un mejor pronóstico de estos pacientes tratándolos con esteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis, aunque permanece sin definir la duración total del tratamiento de los mismos, así como qué parámetros serían más útiles para la monitorización y seguimiento de estos enfermos, sobre todo después de conocer la recidiva de la enfermedad en dos pacientes que en ese momento presentaban ANCA positivos y AMBG negativos¹⁰.

En resumen, consideramos que la presencia de ANCA desempeñó un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad de Goodpasture del caso aquí descrito y que la asociación de ambos tipos de anticuerpos pudiera condicionar algunas diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento de estos pacientes. Creemos por ello necesaria la monitorización tanto de AMBG como de ANCA en todo paciente con insuficiencia renal rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar. Futuros estudios deberán aclarar su mecanismo de aparición, su significación clínica y la respuesta al tratamiento que su presencia conlleva.

Bibliografía

1. Stanton MC y Tange JD: Goodpasture's syndrome (pulmonary hemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australas Ann Med* 7:132-144, 1958.
2. Turner N, Lockwood CM y Rees AJ: Antiglomerular basement membrane antibody-mediated nephritis. En: Schrier y Gottschalk, eds. *Diseases of the Kidney*, 5th edition. Boston, Little, Brown Co, 1865-1894, 1993.
3. Lerner RA, Glasscock RJ y Dixon FJ: The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *JExp Med* 126:989-1004, 1967.
4. Davies DJ, Moran JE, Niall JF y Rian GB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 285:606, 1982.
5. Van der Woude FJ, Rasmussen N y Lobatto S: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1:425-429, 1985.
6. Falk RJ y Jennette JC: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 318:1651-1657, 1988.
7. Lockwood CM, Jayne DR, Marshall P, Jones SJ y Savage COS: A prospective study of the incidence of anti-GBM and antineutrophil cytoplasm antibodies in patients with rapidly progressive nephritis (abstract). *Kidney Int* 33:328, 1988.
8. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodríguez R, López-Soto A, Ingelmo M y Revert L: Prognostic implication of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 36:107-113, 1991.
9. 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* 32:251-255, 1989.
10. 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.
11. Weber MF, Andrassy K, Pullig O, Koderisch J y Netzer K: Antineutrophil-cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome and in Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 2:1227-1234, 1992.
12. Bonsib SM, Goethen JA, Kemp JD, Chendran P, Shedor L y Wilson L: Coexistent antineutrophil cytoplasmic antibody and antiglomerular basement membrane antibody associate disease: report of six cases. *Mod Pathol* 5:526-530, 1993.
13. Johnson JP, Moore J, Austin III HA, Balow JE, Antonovych T y Wilson CB: Therapy of antiglomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical pathologic and treatment factors. *Medicine* 64:219-227, 1985.
14. Savage COS, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ y Lockwood CM: Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J* 292:301-304, 1986.
15. Bygren P, Freiborghaus C, Lindholm T, Simonsen O, Thysell H y Wieslander J: Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoadsorption. *Lancet* 2:1295-1296, 1985.
16. Esnault VLM, Terta A, Jayne DRW, Souilliv J y Quenel J: Influence of immunoadsorption on the removal of immunoglobulin G autoantibodies in crescent glomerulonephritis. *Nephron* 65:180-184, 1993.
17. Kallenberg CGM, Brouwer E, Weining JJ, Tervaert JWC: Antineutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 46:1-15, 1994.
18. Palmer A, Cairns T, Dische F, Gluck G, Gjorstrup P, Parsons P, Welsh K y Taube D: Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by extracorporeal immunoadsorption, prednisolone and cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 6:536-542, 1991.