

Glomerulonefritis rápidamente progresiva con coexistencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular y anticitoplasma de neutrófilo

C. Robledo¹, J. Ruiz¹, E. Rodrigo¹, F. Val², M. Arias¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

NefroPlus 2011;4(1):44-9

doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Dec.10378

RESUMEN

Presentamos dos casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva con la presencia simultánea de títulos altos de anticuerpos antimembrana basal glomerular y anticuerpos antimieloperoxidasa, con fracaso renal agudo con necesidad de diálisis al diagnóstico. En ambos casos la biopsia confirmó proliferación extracapilar y depósitos membranosos lineales de inmunoglobulina G. Se pautó tratamiento inmunosupresor y plasmaféresis sin respuesta quedando ambos en programa crónico de hemodiálisis. Una proporción importante de pacientes con enfermedad de Goodpasture presenta simultáneamente anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo cuyo papel patogénico no está claro. Discutimos las diferencias demográficas, patogénicas y pronósticas de la asociación.

Palabras clave: Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Enfermedad de Goodpasture. Anticuerpos antimembrana basal glomerular.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (AMBG), también llamada enfermedad de Goodpasture, es un trastorno inmunológico caracterizado por la presencia lineal de anticuerpos contra la membrana basal glomerular, glomerulonefritis rápidamente progresiva y en muchos casos hemorragia pulmonar.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) son menos específicos y se relacionan con granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica, síndrome de Churg-Strauss y glomerulonefritis necrosante idiopática. Se han demostrado dos patrones: citoplasmático (c-ANCA) por Ac anti proteinasa 3 (PR3) y perinuclear (p-ANCA) por Ac antimieloperoxidasa (MPO).

Se ha descrito una asociación entre los anticuerpos AMBG y los ANCA, encontrándose, que hasta un tercio de los pacientes con enfermedad de Goodpasture presentan ANCA, en su mayoría p-ANCA. Asimismo, hasta un 8% de pacientes con vasculitis asocian AMBG.

Correspondencia: Carmen Robledo

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

39008 Santander. Cantabria.

robledozaulet@gmail.com

Presentamos dos casos, detectados en los últimos seis meses en nuestra unidad, de glomerulonefritis rápidamente progresiva con daño severo, en ausencia de clínica respiratoria, con presencia simultánea de AMBG y p-ANCA. A pesar del tratamiento precoz con plasmaféresis e inmunosupresores no recuperaron la función renal y quedaron en programa crónico de hemodiálisis. Se discuten las diferencias demográficas, patogénicas y pronósticas que es preciso tener en cuenta para la toma de decisiones terapéuticas.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 55 años, que acude al servicio de urgencias por malestar general y disminución de la diuresis en la última semana. Entre sus antecedentes personales destacan que es fumador de media cajetilla diaria de tabaco desde hace 20 años. Presenta tendinitis en el hombro izquierdo, por lo que ha estado en tratamiento diario con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en los últimos tres meses, presentando diarrea de forma intermitente en este tiempo, con pérdida de 3 kg de peso.

En la exploración física destaca una tensión arterial 140/90 mmHg con frecuencia cardíaca de 70 lpm y temperatura

de 37 °C. Se encuentra consciente y orientado, con signos de deshidratación y palidez mucocutánea. No presenta ingurgitación yugular, las carótidas están rítmicas y simétricas, la auscultación cardíaca es rítmica sin soplos, con auscultación pulmonar normal. Abdomen sin hallazgos patológicos, con extremidades sin edemas, con pulsos conservados. No presenta afectación cutánea ni articular.

En la analítica del ingreso se objetivan $9,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ leucocitos con fórmula normal, anemia normocítica normocrómica con hematocrito 21,3% y hemoglobina 7,3 g/dl, cifras de plaquetas normal. Muestra aumento de los reactantes de fase aguda con proteína C reactiva (PCR) 7,1 mg/dl y velocidad de sedimentación globular (VSG) 103 mm (tabla 1).

En la bioquímica destaca insuficiencia renal no conocida previamente con creatinina 21,5 mg/dl y urea 333 mg/dl. La glucemia y la natremia son normales, con hiperpotasemia de 6,5 mEq/l. Los valores de proteínas totales, lactato-deshidrogenasa (LDH), calcio, fosfatasa alcalina, billirrubina total, GOT, GPT, GGT, colesterol y TAG están dentro de la normalidad.

El proteinograma muestra elevación de alfa-1 y alfa-2-globulinas. En la orina se objetiva un elemental con un pH 6, glucosa 250 mg/dl, proteínas >300 mg/dl y hemoglobina +++ y sedimento activo con 80-100 hematíes por campo con un 5% de hematíes dismórficos, cilindros granulados + y cristales de urato amorfo +++. En el recuento urinario de 24 horas destaca proteinuria de 1,7 g, con Bence-Jones negativo.

El estudio inmunológico demostró valores de inmunoglobulinas y complemento normales. Destacan ANCA anti-MPO positivos a título >100 U/ml con anticuerpos anti-MBG positivos a título 40 U/ml y anticuerpos antinucleares (ANA) con patrón homogéneo a título >1/1.280. Los ANCA-PR3, anticuerpos anti-ADN nativo, anti-Sm, anti-SSA y anti-SSB fueron negativos. Las pruebas serológicas para virus de la hepatitis B y C y para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativas.

En la radiografía de tórax se aprecia ligera cardiomegalia, sin condensaciones. El electrocardiograma muestra ritmo sinusal a 72 lpm, un eje a 45° con alteraciones de la repolarización consistentes en ondas T picudas.

Se realiza una ecografía abdominal en la que se describen riñones de tamaño, morfología y ecogenicidad normal, con buena diferenciación córtico-medular y sin dilatación de la vía excretora.

Dada la anemia y la toma de AINE se realizó una gastroscopia que demostró úlcus duodenal en fase de cicatrización.

El estudio se completó con la biopsia renal percutánea y se obtuvieron 21 glomérulos, con semilunas celulares y fibrocelulares que colapsan el ovillo vascular con presencia de necrosis y fibrina en el 100% de éstos. Existe un infiltrado inflamatorio intersticial denso y difuso constituido por linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares. No se observa necrosis fibrinoide vascular. En la inmunofluorescencia se aprecia depósito lineal de IgG en las membranas basales glomerulares. Por tanto, es diagnosticado de glomerulonefritis extracapilar proliferativa y difusa compatible con enfermedad antimembrana basal glomerular.

Con todo esto se procedió al tratamiento con bolos de metilprednisolona, plasmaféresis, gammaglobulina hiperinmune y micofenolato mofetilo. Se realizaron seis sesiones de plasmaféresis sin obtenerse respuesta, por lo que se decidió suspender el tratamiento. Actualmente mantiene prednisona en pauta descendente, permaneciendo en programa crónico de hemodiálisis.

Caso 2

Mujer de 57 años que acude al servicio de urgencias por dolor abdominal, fiebre y disminución de la diuresis. Como antecedentes personales presenta hipertensión arterial en tratamiento con irbesartán y anemia ferropénica. Acude por dolor abdominal difuso de dos semanas de evolución acompañado de náuseas y fiebre de hasta 38,5 °C. Refiere disminución de la diuresis con anuria desde hace tres días.

En la exploración se objetiva tensión arterial de 110/70 mmHg, con frecuencia cardíaca de 95 lpm y fiebre de 38 °C. Presenta regular estado general, con signos de deshidratación mucocutánea. No muestra aumento de presión venosa yugular, las carótidas son rítmicas y simétricas. Las auscultaciones cardíaca y pulmonar son normales. En la exploración el abdomen es blando y muestra dolor a la palpación en hipogastrio de forma difusa, sin megalias ni signos de irritación peritoneal y con ruidos hidroaéreos presentes. En las extremidades no presenta edemas ni signos de trombosis venosa, con pulsos pedios presentes.

En la analítica destaca leucocitosis con $15,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ con desviación izquierda, anemia normocítica normocrómica con hemoglobina 8,8 g/dl, cifra de plaquetas normal. Aumento de reactantes de fase aguda con VSG 105 mm, y PCR 37 mg/dl. La LDH está ligeramente elevada, 518 U/l. En la bioquímica presenta insuficiencia renal no conocida con creatinina 8,4 mg/dl, urea 220 mg/dl, con iones normales y acidosis metabólica. Hipoproteinemia con proteínas totales 5 g/dl y albúmina 2,2 g/dl. El proteinograma muestra elevación de alfa-1 y alfa-2 y gammaglobulina. Las enzimas hepáticas y amilasa son normales. Presenta al-

teración de la coagulación con actividad de protrombina del 48%. El elemental y sedimento de orina está alterado con albúmina +++, hemoglobina +++ con hematuria de incontables elementos (tabla 1).

Se realiza estudio inmunológico que muestra valores normales de inmunoglobulinas y complemento. Destaca ANCA anti-MPO positivos a título >100 U/ml y anti-MBG positivos a título >100 U/ml. Los ANA, ANCA-PR3, anticuerpos anti-ADN nativo, anti-Sm, anti-SSA y anti-SSB fueron negativos. Las pruebas serológicas para virus de la hepatitis B y C y para el VIH fueron negativas.

La radiografía de tórax no muestra condensaciones patológicas. Se realiza una ecografía abdominal en la que se aprecia un páncreas homogéneo y bien definido, hígado de bordes lisos de tamaño normal, sin lesiones ocupantes de espacio. La vesícula, la vía biliar y el bazo son normales. Los riñones son de tamaño, morfología y ecogenicidad normales, sin signos de dilatación de la vía excretora, con un pequeño quiste parapiélico en el riñón

izquierdo. Se completa con una tomografía computarizada de abdomen que no muestra hallazgos de significación patológica.

Se decide realizar una biopsia renal percutánea que consta de 12 glomérulos, con semilunas epiteliales con extensos depósitos de fibrina con colapso de los ovillos capilares en el 100% de éstos. El intersticio muestra un infiltrado inflamatorio difuso de predominio linfocitario. Las arterias presentan una ligera fibrosis miointimal sin inflamación. Con inmunofluorescencia se detectan depósitos de IgG membranoso lineal glomerular y C3 granular membranoso glomerular.

Se diagnostica como glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo I o enfermedad antimembrana basal glomerular (figuras 1 y 2).

Se instauró tratamiento con bolos de esteroides, ciclofosfamida oral y cinco sesiones de plasmaféresis. Tras el primer bolo de esteroides la fiebre desapareció, poste-

■ **Tabla 1**

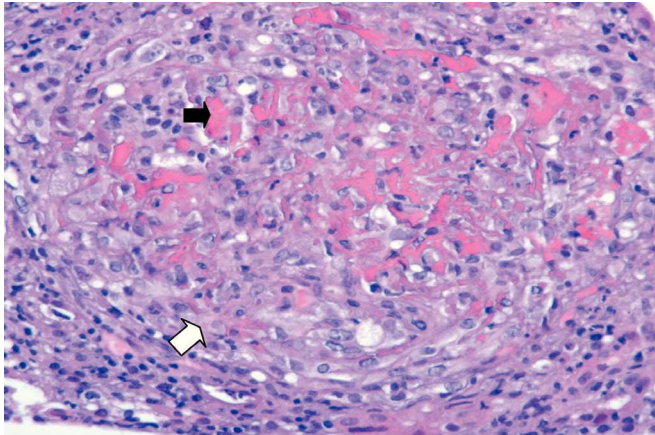
Datos analíticos de ambos pacientes

	Caso 1	Caso 2
Creatinina	21,5 mg/dl	8,4/dl
Urea	333 mg/dl	219 mg/dl
Leucocitos	9.800 (81% segmentados)	15.500 (76% segmentados)
Hemoglobina	7,3 g/dl	8,8 g/dl
Plaquetas	250.000/μl	396.000/μl
VSG	103 mm	105 mm
PCR	7,1 mg/dl	37 mg/dl
LDH	161 U/l	518 U/l
Proteínas totales	5,6 g/dl	5,0 g/dl
Bicarbonato	15,8 mmol/l	16,3 mmol/l
Elemental y sedimento orina	pH 6,0 Proteínas >300 mg/dl Glucosa 250 mg/dl Hematíes >100/campo Leucocitos >100/campo	pH 5,5 Proteínas 100 mg/dl Hemoglobina+++ Hematíes incontables Leucocitos 20-50/campo
C3	130 mg/dl	148 mg/dl
C4	35,4 mg/dl	40,2 mg/dl
p-ANCA	>100 U/ml	>100 U/ml
c-ANCA	Negativo	Negativo
AMBG	40 U/ml	>100 U/ml
ANA	>1/1.280 homogéneo	Negativo
Anti-ADN	Negativo	Negativo
IgG	1.160 mg/dl	1.050 mg/dl
IgM	72 mg/dl	87 mg/dl
IgA	156 mg/dl	234 mg/dl

VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; LDM: lactato-deshidrogenasa; p-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de patrón perinuclear; c-ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de patrón citoplasmático; AMBG: anticuerpos antimembrana basal glomerular; ANA: anticuerpos antinucleares.

Figura 1

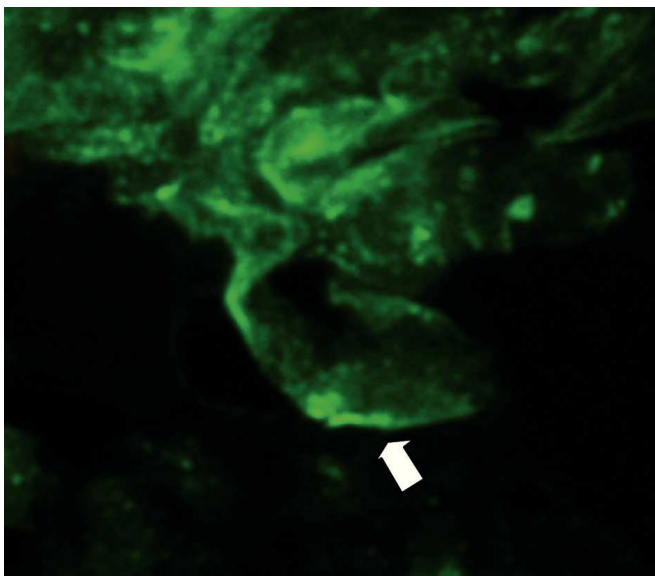
Hematoxilina-eosina. Se observan proliferación extracapilar con semiluna (flecha blanca, zona inferior del glomérulo) y depósitos de fibrina con colapso de los ovillos capilares (flecha negra).



riormente la leucocitosis y los reactantes de fase aguda se normalizaron (figura 3). La paciente no presentó mejoría de la función renal y quedó en anuria, por lo que fue incluida en programa crónico de hemodiálisis. Actualmente está en tratamiento con prednisona en pauta descendente.

Figura 2

Inmunofluorescencia directa en la que se observa depósito lineal de IgG (flecha) en las membranas basales glomerulares.



DISCUSIÓN

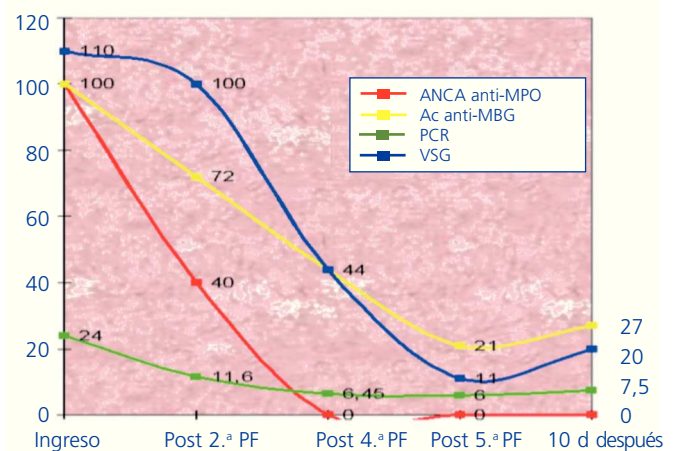
Actualmente se distingue la enfermedad de Goodpasture por la glomerulonefritis rápidamente progresiva con AMBG y se deja el término síndrome a la asociación con hemorragia pulmonar¹. La presentación clínica varía desde función renal normal y ausencia de síntomas con depósitos de AMBG o fracaso renal agudo con necesidad de tratamiento sustitutivo, hasta hemorragia pulmonar aislada o la coexistencia de ambos.

La enfermedad de Goodpasture es infrecuente, con una incidencia aproximada de un caso por millón de habitantes. Afecta por igual a varones y mujeres, con una distribución bimodal, con un número alto de casos alrededor de los 30 años, y otro segundo pico a los 60. Este segundo grupo tiene mayor tendencia a la afectación renal aislada que a la hemorragia pulmonar^{1,2}.

Histológicamente, se caracteriza por inflamación de los capilares glomerulares, resultando en la formación de semilunas con presencia de depósitos lineales de AMBG con o sin depósito de complemento. Se refleja por la presencia de AMBG en sangre, generalmente IgG, aunque en ocasiones IgM o IgA. Estos anticuerpos van dirigidos frente al dominio NC1 de la cadena $\alpha 3$ del colágeno tipo IV, aunque también se ha detectado reactividad frente a los dominios NC1 de las cadenas $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ ².

Figura 3

Variación de los marcadores serológicos con la plasmaféresis y esteroides en el segundo paciente.



ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo;

MPO: mieloperoxidasa; MBG: membrana basal glomerular;

PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular;

PF: plasmaféresis.

Recientemente, se ha postulado que el tipo de cadena reconocida está en relación con la afectación renal. Los pacientes con función renal reconocen principalmente las cadenas $\alpha 3$ y $\alpha 5$, mientras que la cadena $\alpha 4$ se ha correlacionado con el daño renal³.

El tratamiento se basa en la eliminación de los anticuerpos circulantes mediante plasmaféresis asociada con inmunosupresión con bolos de esteroides y ciclofosfamida. El pronóstico es malo, existiendo correlación directa entre la concentración de creatinina en el momento del diagnóstico y el porcentaje de glomérulos con semilunas en la biopsia. Con plasmaféresis aproximadamente el 50% de los pacientes mejoran; sin embargo, los pacientes con oligoanuria o que precisen diálisis no suelen responder. La recaída es muy poco frecuente^{1,4}. La glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada a ANCA se caracteriza en la biopsia renal por vasculitis con semilunas en ausencia de depósitos inmunes. Los ANCA son menos específicos y se asocian a enfermedades como granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica, síndrome de Churg-Strauss y glomerulonefritis necrosante idiopática, así como a lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal. Se han demostrado dos patrones: c-ANCA frente a PR3 y p-ANCA frente a MPO.

Se ha descrito una asociación entre los AMBG y los ANCA y se ha encontrado que hasta un tercio de los pacientes con enfermedad de Goodpasture presentan ANCA, de ellos aproximadamente tres cuartos son p-ANCA. No existe clara relación temporal, hallándose casos con ANCA positivos antes o tras el desarrollo de enfermedad de Goodpasture⁵. Asimismo, hasta un 8% de pacientes con vasculitis asocian AMBG^{2,4,6-9}. La especificidad de los AMBG, preferentemente dirigida frente al dominio NC1 de la cadena alfa-3 se mantiene, pero se ha visto que los títulos frente a alfa-3, son menores en los dobles positivos, y muestran un mayor espectro de anticuerpos. Así, tienen una mayor prevalencia de anticuerpos frente al resto de cadenas del colágeno tipo IV, principalmente por la cadena alfa-5. No hay diferencia en la especificidad de los epítomos².

Los estudios realizados mediante análisis de Western blot han demostrado que no existe reacción cruzada entre las dianas de ambos anticuerpos⁵. Existe la teoría de que el daño producido por los ANCA pone al descubierto «antígenos ocultos» de la membrana basal glomerular induciendo la formación de AMBG. Esta hipótesis también explicaría algunos casos de enfermedad de Goodpasture tras una glomerulonefritis primaria como nefropatía membranosa o la nefropatía IgA. En contra, se encuentra la descripción de casos en los que se detectan primero los AMBG y posteriormente los ANCA^{2,5-7,10}.

Se ha observado una relación entre la edad y la presencia de ambos anticuerpos. Aparece un pico entre los 20 y los 30 años que corresponde con los ANCA negativos, y un segundo pico de incidencia entre los 60 y los 70 años en relación con los dobles positivos, que es a lo que se asemejan nuestros dos casos^{2,4}.

La importancia del diagnóstico de enfermedad por anticuerpos AMBG con ANCA radica en su distinto curso evolutivo. En el momento del diagnóstico, muchos casos doble positivos presentan signos sistémicos inespecíficos. Los dos pacientes expuestos muestran fiebre, mialgias y dolor abdominal, más indicativos de proceso vasculítico. No existen diferencias significativas en cuanto a la afectación pulmonar en ambos grupos^{1,2,4,6}.

Por otro lado, aunque no representado por nuestros dos casos, que mostraron insuficiencia renal avanzada, sólo el 50% de estos pacientes suelen requerir diálisis, lo que se considera un factor de riesgo de falta de respuesta al tratamiento. Aun existiendo controversia en la bibliografía, se ha descrito una mejor evolución en estos casos avanzados, recuperando suficiente función renal para suspender la diálisis. El porcentaje exacto no está claro, pero se habla de hasta un 30-50% de los casos^{1,2,4,6,11}. Sin embargo, se ha visto que las recaídas son frecuentes, algo que es excepcional en la enfermedad de Goodpasture¹.

Es importante tener en cuenta las diferencias evolutivas para marcar una pauta de tratamiento. Los pacientes con enfermedad de Goodpasture que comiezan con necesidad de diálisis tienen muy pocas posibilidades de recuperación, por lo que se tiende a hacer tratamiento de soporte con corticoides, reservando la plasmaféresis para los casos que se asocian con hemorragia pulmonar. En cambio, en los «dobles positivos» estaría indicada una terapia agresiva con corticoides, inmunosupresores y plasmaféresis hasta que el título de AMBG sea indetectable. Asimismo, necesitarán una vigilancia estrecha dado el riesgo de recaídas.

En conclusión, la patogenia de la coexistencia de AMBG y ANCA no está bien definida. Se han documentado diferencias en cuanto a respuesta al tratamiento y posibilidad de recaídas, por lo que es necesario hacer el cribado para ambos anticuerpos en todo paciente con datos de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kline W. Goodpasture's síndrome. *Kidney Int* 1996;50:1753-66.
2. Yang R, Hellmark T, Zhao J, Cui Z, Segelmark M, Zhao MH, et al. Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement

- membrane antibodies in patients with goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1338-43.
3. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JW. et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCA in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005;46(2):253-62.
 4. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-MBG antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1535-40.
 5. Jayne D, Marshall P, Jones S, Lockwood C. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990;37:965-70.
 6. Hellmark T, Nilas JL, Collins AB, McCluskey RT, B. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:376-85.
 7. Serratrice J, Chiche L, Dussol B, et al. Sequential development of perinuclear ANCA-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):E26-30.
 8. Díaz Rodríguez C, Costero O, Torre A, De Alvaro F, Gil F, Picazo ML, et al. Presencia simultánea de anticuerpos anti-membrana basal glomerular y anticuerpos anti-mieloperoxidasa en dos pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva. *Nefrología* 2002;22(2):190-5.
 9. Clyne S, Frederick C, Arndt F, Lewis J, Fogo AB. Concurrent and discrete clinicopathological presentations of Wegener granulomatosis and anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis* 2009;54(6):1116-20.
 10. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodríguez R, López-Soto A, et al. Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1991;36:107-13.
 11. Zhao J, Cui Z, Yang R, Jia XY, Zhang Y, Zhao MH. Anti-glomerular basement membrane autoantibodies against different target antigens are associated with disease severity. *Kidney Int* 2009;76:1108-15.