

Glomerulonefritis proliferativa extracapilar y hemorragia pulmonar difusa:

Estudio de 3 casos tratados con inmunosupresión, esteroides y recambios plasmáticos

J. M. Mauri, M. T. González, R. Poveda, E. Andrés, J. Torras, D. Serón, J. Andújar, J. Alsina *

Resumen

Presentamos el estudio de 3 pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva inmunonegativa y hemorragia pulmonar, con inmunocomplejos circulantes (2 casos) y ausencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular, tratados con prednisona, ciclofosfamida y plasmaféresis.

Proliferative extracapilar glomerulonephritis and diffuse pulmonary haemorrhage: study of 3 cases treated with immunosuppression, steroids and plasma-exchanges

We present the study of 3 patients with rapidly progressive glomerulonephritis immunonegative and pulmonary haemorrhage with circulating immune complexes (2 cases) and absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibody, treated with prednisone, cyclophosphamide and plasmapheresis.

Introducción

La conjunción de hemorragia pulmonar (HP) y glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) constituye una situación muy infrecuente. El LES, la granulomatosis de Wegener, los síndromes mixtos y la crioglobulinemia mixta esencial, son las entidades comúnmente implicadas (1-5), habiéndose descrito muy escasos pacientes cuyo cuadro clínico pudiese ser identificado con una PAN o una angeítis de hipersensibilidad (4, 6) y resultando aún más infrecuente aquellos en los que esta asociación se expresa con carácter idiopático (8-9).

Se presentan tres pacientes afectados de GNRP

y HP idiopáticas, evaluando los resultados de la terapéutica con corticoides —prednisona (P)—, citostáticos —ciclofosfamida (C)— y plasmaféresis (PF).

Método

En todos los pacientes se practicaron determinaciones sanguíneas de urea, creatinina, gasometría, inmunoglobulinas, fracciones proteínicas del complemento —C_{1q}, C₄, C₃, C_{3A}—, test de desviación del C_{1q}, crioglobulinas y HBsAg, ASTO, Látex y Waaler-Rose, ANA, y antiDNA. Para descartar la infección, se procedió a determinaciones repetidas del título de anticuerpo anti-CMV, hemocultivo y cultivo de esputo y/o examen directo por tinción de Gram. En todos los pacientes se realizaron estudios para descartar una anemia hemolítica autoinmune o microangiopática.

Se practicó control diario de radiología torácica hasta su normalización, realizándose después controles semanales.

Una evaluación semanal de la función ventilatoria, se consideró suficiente para seguimiento de los casos con insuficiencia respiratoria severa.

Se practicó estudio gammagráfico pulmonar con hematíes marcados al ingreso y tras la normalización de la radiología pulmonar.

En los 3 pacientes se realizó biopsia renal quirúrgica tan pronto las condiciones clínicas lo permitieron, procesándose la muestra para microscopía óptica, fluorescencia y microscopía electrónica.

* Hospital de Bellvitge «Príncipes de España». Servicio de Nefrología. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

El esquema terapéutico comportó la administración de prednisona (1 mg/K.p.) y ciclofosfamida (2 mg/K.p.). Transcurridas 4 semanas, estas dosis fueron reducidas a la mitad. En el curso del tercero y cuarto meses se procedió a la progresiva retirada de la prednisona, manteniendo una dosis constante de 0,5 mg/K.p. de ciclofosfamida, que fue interrumpida al término de este período.

Los recambios plasmáticos (RP) se realizaron con separadores de flujo intermitente (Hemone-tics-PEK) y flujo continuo (IBM 2990). Se recambiaron 3,6 l tres veces por semana, hasta tanto no se observó estabilización de la función renal. El fluido de reposición incluyó 3 l de sol. de albúmina al 3,5 % y 0,6 l de plasma fresco al término de cada procedimiento. La descoagulación se realizó con citrato o heparina, según se tratase de flujo intermitente o continuo. El acceso vascular habitualmente utilizado fue un catéter en la

vena subclavia, único si el flujo era intermitente o asociado a otra vena periférica si el flujo era continuo.

Casuística

Caso 1

J. P. O., varón de 57 años, con antecedentes de silicosis, que ingresa por hemoptisis e insuficiencia respiratoria y uremia, con gran afectación general. Dos meses antes había iniciado manifestaciones generales, presentando desde hacía 2 años episodios de Raynaud y púrpura en EEII (tabla I).

La elevada y rápidamente creciente retención nitrogenada con orina escasamente compensada, la caída progresiva del hematocrito en ausencia de datos indicativos de hemólisis y el rápido de-

TABLA I
Datos clínicos

| Caso | Sexo | Edad | Datos clínicos Síntomas al ingreso | Sintomatología anterior |
|------|------|------|---|-------------------------|
| JPO | V | 57 | Debilidad, anorexia, pérdida peso Fiebre 38 °C, púrpura Disnea, hemoptisis, cianosis Insuficiencia renal, hematuria | Raynaud Púrpura |
| BMG | V | 60 | Debilidad, anorexia, pérdida peso Fiebre 37,5 °C, artromialgia Disnea, hemoptisis, cianosis Insuficiencia renal, hematuria | Raynaud |
| AMT | V | 35 | Debilidad, anorexia, fiebre 38,5 °C Púrpura Disnea, hemoptisis, pleuritis Insuficiencia renal, hematuria | Artralgia Pleuritis |

TABLA II
Datos biológicos al ingreso

| Caso | Crp μmol/l | Htc | C ₁ BA | UIV | Renal Anat. pat. | Radiol. | Pulmonar Gammagrafía | Pruebas funcionales | |
|------|---------------|--------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---|------------------------------|
| JPO | 1.193 | 12,7 % | 31,7 % (N 0-3,5 %) | Tamaño N. No secr. | Semil. ep. Necr. gl. Escler. | 100 % 13 % +++ | Infiltr. bilat. difusa | Incorporación bilat. y difusa | Insuf. resp. mixta severa |
| BMG | 543 | 22 % | 10,9 % (N 0-5,1 %) | Tamaño N. No secr. | Semil. ep. Necr. gl. Escler. | 80 % 30 % ++ | Infiltr. bilat. difusa | Incorporación bilat. y difusa | Insuf. resp. mixta severa |
| AMT | 315 | 31,2 % | Negativa | Tamaño N. Secr. N. | Semil. ep. Necr. gl. Escler. | 65 % 16,5 % 0 % | Infiltr. basal bilat. | Incorporación lóbulo inferior derecho | Normal |

TABLA III

Evolución de las manifestaciones pulmonares

| Caso | Subjetiva | | Hemoptisis | | Radiología | | Pruebas funcionales | | Estudios isotóp. |
|------|-----------|---|------------|---|------------|---|---------------------|---|------------------|
| | M | N | M | N | M | N | M | N | N |
| JPO | 2 | 4 | 2 | 4 | 4 | 7 | 2 | 7 | 7 |
| BMG | 1 | — | — | 1 | 2 | 6 | 2 | 7 | 7 |
| AMT | — | 2 | 1 | 2 | — | — | — | — | 6 |

M = Mejoría. N = Normalización.

rimientos dialíticos al 17.º mes de seguimiento (tabla V).

Caso 2

B. M. G., varón de 60 años, con antecedentes laborales de contacto con solventes, y crisis de Raynaud, que ingresa procedente de otro Centro a consecuencia de una progresiva insuficiencia respiratoria, hemoptisis y uremia, observadas a

TABLA IV

Evolución de las manifestaciones renales

| Caso | Diuresis ml/d. | | Proteinuria g/d. | | Hemat. | Creat. sérica $\mu\text{mol/l.}$ | | Cr_0/Cr_e | |
|------|----------------|-------|------------------|------|--------|----------------------------------|-----|---------------------------|----|
| | A | D | A | D | A/D | A | D | A | D |
| JPO | 300 | 1.100 | 1,26 | 1,13 | M/m | 1.200 | 618 | 5 | 8 |
| BMG | 600 | 2.100 | 0,26 | 2,98 | m/m | 543 | 187 | 15 | 21 |
| AMT | 1.000 | 2.200 | 3,52 | 3,33 | m/m | 315 | 130 | 31 | 50 |

A = Antes de PF. D = Después de PF. M = Macroscópica. m = microscópica.

terioro de los gases, constituyeron los rasgos biológicos iniciales (tabla II).

El estudio radio-isotópico pulmonar fue confirmativo de hemorragia pulmonar. El estudio renal mostró riñones de tamaño normal, sin incorporación ni eliminación del trazador.

Se practicó biopsia renal al cuarto día del ingreso, que mostró lesiones glomerulares compatibles con diagnóstico de GNRP (90 % de semi-lunas). Se hallaron signos de necrosis aguda, antiguas y recientes de vasos pequeños, en presencia de extensa fibrosis intersticial y edema. El estudio de fluorescencia fue negativo para inmunoglobulinas y complemento y la ME excluyó la presencia de depósitos.

Los exámenes inmunológicos fueron anodinos, a excepción de la elevada positividad para el C_{1q}BA.

Al sexto día de hospitalización, se iniciaron RP y 5 días más tarde se introdujeron la P y la C. Tras la segunda PF se registró mejoría subjetiva, mejorando la función respiratoria y las hemoptisis, lográndose la normalización respiratoria tras el séptimo recambio (tabla III). Se practicaron 14 PF, durante cuyo curso el paciente fue simultáneamente dializado. Al término del programa, se suspendieron las diálisis, constatándose la estabilización de los valores de creatinina (tabla IV).

Los altos niveles de inmunocomplejos circulantes (ICC) objetivados al inicio se normalizaron tras la octava PF.

La evolución posterior mostró deterioro progresivo de la función renal y comportó reque-

pesar del tratamiento de 3 semanas con P y C a dosis completas.

Tres semanas antes del ingreso inició manifestaciones generales de enfermedad. Severas artromialgias le incapacitaron rápidamente, decidiendo el ingreso la aparición de dolor torácico y hemoptisis (tabla I).

Al tercer día del ingreso, se constató un rápido incremento de la azotemia, progresiva hipoxia y anemia. Entre los exámenes inmunológicos, cabe señalar la significativa presencia de positividad para el C_{1q}BA (tabla II).

La radiografía torácica y la escintigrafía pulmonar fueron sugestivas de hemorragia.

Al cabo de 1 semana del ingreso, siempre bajo P y C, el preocupante deterioro de funciones aconsejó la práctica de PF. Se realizaron un total de 9 RP. La normalidad pulmonar requirió 7 recambios, si bien la mejoría subjetiva fue inmediata (tabla III).

Al undécimo mes de seguimiento, presentó una recidiva con dolor torácico, esputo herrum-

TABLA V

Evolución de los valores de creatinina

| Caso | Mes | 32 m. | | | | | |
|------|----------|-------|------------------|-------------------|-------|-------|-------|
| | Final PF | 6 m. | 12 m. | 18 m. | 24 m. | 30 m. | 36 m. |
| JPO | 618 | 633 | 744 | 865 ^{HD} | | | |
| BMG | 187 | 173 | 310 ^R | 267 | 220 | 250 | 267 |
| AMT | 130 | 103 | 84 | 120 | 109 | 140 | 184 |

HD = Hemodiálisis. R = Recidiva.

broso, caída del hematocrito, microhematuria e incremento de la azotemia. La reintroducción del tratamiento con P y C y la práctica de 4 PF comportó discreta mejoría de la función renal (tabla V).

Caso 3

A. M. T., varón de 35 años, con artralgias desde los 20 años y pleuritis idiopática a los 34 años. Seis meses antes del ingreso había presentado una infección respiratoria y 20 días más tarde se observó una púrpura en EEII, síndrome nefrítico agudo con ASTO de 1.200 U y complemento normal, en presencia de serología reumática normal. Después de la recuperación espontánea de la función renal fue dado de alta, persistiendo la hematuria (tabla I).

La bioquímica plasmática al ingreso mostró niveles crecientes de anemia y azotemia. Las ASTO fueron de 880 U con Látex y Waaler-Rose positivos. Se detectaron niveles elevados de IgA (540 mg %) e IgG (280 mg %). El C_{1q}BA fue negativo.

La radiología torácica fue normal, pero la gammagrafía pulmonar evidenció una anómala incorporación del trazador en la base pulmonar derecha.

La BR realizada al séptimo día de hospitalización evidenció glomerulitis necrotizante, con 65 % de semilunas, y fluorescencia débilmente positiva para inmunoglobulinas G y M, así como para la fracción C₃ (tabla II). La ME no mostró depósitos.

La sintomatología respiratoria remitió tras 2 PF, constatándose la normalización de la captación pulmonar y la mejoría de la función renal tras el sexto recambio (tablas III y IV).

Al 32.º mes de seguimiento, el paciente presentó artralgias, fiebre y esputo hemoptoico, con leve incremento de la creatinina plasmática que ha persistido tras la remisión espontánea de la recidiva (tabla V).

Discusión

La evolución espontánea de la hemorragia pulmonar asociada a GNRP idiopática o secundaria, configura un pronóstico inmediato frecuentemente fatal, particularmente en aquellos pacientes cuya extensión lesional alcanza a inducir repercusión funcional importante (6, 9). El rápido deterioro de la función renal induce precozmente la necesidad de recurrir a la práctica de procedimientos de depuración extrarrenal, en una mayoría de casos a título definitivo (10).

Aunque la mayor parte de autores aceptan un cierto efecto favorable de los esteroides sobre

la HP o las manifestaciones patológicas renales del síndrome de Goodpasture, vasculitis y GNRP inmunopositivas o inmunonegativas, la mortalidad persiste elevada (11-13). La inclusión de la ciclofosfamida en los esquemas terapéuticos ha permitido mejorar los resultados (10-14). Los optimistas resultados obtenidos mediante la adición de plasmaféresis intensiva en este tipo de pacientes abrieron nuevas perspectivas terapéuticas (15-17).

En los pacientes 1 y 2, la HP significó riesgo vital, siendo de destacar que en el segundo paciente tal situación crítica se alcanzó después de 4 semanas de tratamiento clásico con P y C. La rápida mejoría de la función respiratoria y de la imagen pulmonar, observada en todos los casos, sugiere un posible efecto particular de los recambios plasmáticos sobre la hemorragia pulmonar, potencialmente comparable a la favorable respuesta descrita en la HP del síndrome de Goodpasture o de la vasculitis sistémica, así como muy particularmente en los casos excepcionales en los que se asoció una GNRP idiopática (16, 17).

La recuperación de la función renal apreciada en los enfermos 2 y 3, en la medida que resultó simultánea con la práctica de las primeras PF, podría ser atribuida a un efecto directamente relacionado con los recambios plasmáticos. Aunque la simultánea práctica de HD impidió valorar en el primer caso los resultados precoces de las PF, resulta significativa la estable mejoría advertida al término del programa de recambios.

Los diversos niveles de recuperación de la función renal observados sugieren, como ha sido expresado por otros autores, que el grado de mejoría alcanzable ofrece correlación con el nivel lesional y grado de esclerosis, incluso en pacientes con requerimientos dialíticos (18).

Aunque estos resultados no excluyen la posibilidad de la existencia de remisiones espontáneas (19), cabe señalar que difieren sensiblemente de los obtenidos en casos análogos únicamente tratados con P y C.

Consecuentemente, como conclusión podemos sugerir la posibilidad de un efecto favorable de las PF sobre la hemorragia pulmonar, así como su probable utilidad respecto a la recuperación de la función renal.

Resumen

Se estudian 3 enfermos varones, de 60, 57 y 35 años de edad. En todos ellos, motivó el ingreso la existencia de hemorragia pulmonar (HP) bilateral y difusa. En los pacientes de mayor edad, la HP se asoció a una grave insuficiencia

respiratoria. A su ingreso, se constató un grave y progresivo deterioro de la función renal.

Los estudios clínicos, bacteriológicos e inmunológicos permitieron descartar la presencia de conectivopatía, así como de las causas habituales de HP.

La BR realizada en los tres casos mostró la existencia de extensa glomerulitis necrotizante segmentaria, con más del 80 % de semilunas en los dos primeros y del 65 % en el tercer caso. La IF fue negativa en los dos primeros casos y débilmente positiva para IgG, IgA, IgM y C₃ en el tercero. En los dos primeros casos, se asoció una importante esclerosis glomerular e intersticial.

La pauta terapéutica incluyó prednisona, 1 mg/Kg/día, ciclofosfamida, 2 mg/Kg/día, y plasmaferesis (PF). Las PF se realizaron con separadores celulares, a razón de 3,5 l por sesión, sustituyendo con 3 l de sol. albúmina al 3,5 % y 0,5 l de FFP, a razón de tres recambios semanales.

La mejoría clínica y de los tests de función respiratoria se apreció entre el 2.º-4.º RP, obteniéndose la normalización de la imagen radiológica pulmonar después de 6-11 RP. La estabilización de la función renal se consiguió tras 9-14 RP. En uno de los 3 pacientes, el deterioro progresivo de la función renal requirió el inicio de HD, transcurridos 18 meses de evolución. Después de un seguimiento de 30 y 32 meses, la función renal de los 2 pacientes restantes persiste estable con valores de 250 y 197 µmol de creatinina plasmática.

A raíz de esta experiencia, sugerimos el interés de la triple terapéutica en el tratamiento de las GNRP asociadas a HP, particularmente en los casos en que esta hemorragia comporta un riesgo vital.

Bibliografía

1. Eagen, J. W.; Memoli, V. A.; Roberts, J. L.; Mathew, G. R.; Schwartz, M. M.; Lewis, E. J.: Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 57, 545, 1978.
2. Haupt, H. M.; Moore, G. W.; Hutchins, G. M.: The lung in systemic lupus erythematosus. *Amer. J. Med.*, 71, 791, 1981.
3. Wolff, S. M.; Fauci, A. S.; Horn, R. G.; Dale, D. C.: Wegener's granulomatosis. *Ann. Int. Medicine*, 81, 513, 1974.
4. Hunnithake, G. W.; Fauci, A. S.: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 119, 471, 1979.
5. Levin, D. C.: Pulmonary abnormalities in the necrotizing vasculitides and their rapid response to steroids. *Radiology*, 97, 521, 1970.
6. Schmidt, H. W.; Hargraves, M. M.; Andersen, H. A.; Daugherty, G. W.: Pulmonary changes seen in lung purpura and some of the other collagen diseases. *Canad. Med. Ass. J.*, 88, 658, 1963.
7. Thomashow, B. M.; Felton, C. P.; Navarro, C.: Diffuse intrapulmonary hemorrhage, renal failure and systemic vasculitis. *Amer. J. Med.*, 68, 299, 1980.
8. Clinicopathologic Conference: Unclassified Pulmonary-renal Syndrome. *Amer. J. Med.*, 45, 933, 1968.
9. Leatherman, J. W.; Sibley, R. K.; Davies, S. F.: Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis un-related to anti-glomerular basement membrane antibody. *Amer. J. Med.*, 72, 401, 1982.
10. Beirne, G. J.; Wagnild, J. P.; Zimmerman, S. W.; Macken, P. D.; Burkholder, P. M.: Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine*, 56, 349, 1977.
11. Wilson, C. B.; Dixon, F. J.: Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 3, 74, 1973.
12. Cohen, R. D.; Conn, D. L.; Ilstrup, D. M.: Clinical features, prognosis and response to treatment in polyarteritis. *Mayo Clin. Proc.*, 55, 146, 1980.
13. Cole, B. R.; Brocklebank, J. T.; Kienstra, R. A.; Kissane, J. M.; Robson, A. M.: «Pulse» methyl prednisolone therapy in the treatment of severe glomerulonephritis. *J. Pediatr.*, 88, 307, 1976.
14. Fauci, A. S.; Katz, P.; Haynes, B. F.; Wolff, S. M.: Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 301, 235, 1979.
15. Lockwood, C. M.; Boulton-Jones, J. M.; Lowenthal, R. M.; Simpson, I. J.; Peters, D. K.; Wilson, C. B.: Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Brit. Med. J.*, 2, 252, 1975.
16. Erickson, S. B.; Kurtz, S. B.; Donadio, J. V.; Holley, K. E.; Wilson, C. B.; Pineda, A. A.: Used of combined plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, 54, 714, 1979.
17. Lockwood, C. M.; Rees, A. J.; Pinching, A. J.; Pussell, B.; Sweny, P.; Upf, J.; Peters, D. K.: Plasma-exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immuno-complex crescentic nephritis. *Lancet*, i, 63, 1977.
18. Hind, C. R. K.; Paraskevaku, H.; Lockwood, C. M.; Evans, D. J.; Peters, D. K.; Rees, A. J.: Prognosis after immunosuppression of patients with crescentic nephritis requiring dialysis. *Lancet*, i, 263, 1983.
19. Maxwell, D. R.; Ozawa, T.; Nielsen, R. L.; Luft, F. C.: Spontaneous recovery from rapidly progressive glomerulonephritis. *Brit. Med. J.*, iii, 643, 1979.