

Glomerulonefritis por anticuerpos anti-membrana basal y síndrome de Goodpasture: presentación clínica y tratamiento

J. Madrenas, S. Codina, J. Fort, J. A. Rodríguez, E. Ferrer, L. Piera *

Resumen

Se revisan las formas de presentación de las GN mediadas por Ac anti-GBM y su asociación con hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture), así como la respuesta al tratamiento inmunosupresor y plasmaféresis (PF).

Casos clínicos: Se estudian 4 casos (2 hombres y 2 mujeres) diagnosticados de GN por Ac anti-GBM. Tres de los pacientes cursaron como síndrome de Goodpasture. Se revisan los datos clínicos analíticos que presentaron a su ingreso, así como los antecedentes epidemiológicos de tabaquismo, exposición a hidrocarburos y enfermedad respiratoria aguda inespecífica (ERAI). Excepto 1 caso, los restantes fueron tratados según protocolo que incluye: 6 metilprednisolona (bolus de 1 gr/EV/3-5 d. y posteriormente 1 mg/kg/día), ciclofosfamida (2 mg/kg/d.) y PF (recambios de 3 litros en número variable según respuesta).

Resultados: La edad media de presentación fue de 47 ± 15 años; 2 de los pacientes eran fumadores, y solamente en uno se recogió exposición laboral a hidrocarburos. Tres pacientes presentaron como síntoma prodromático una ERAI. El tiempo medio transcurrido entre el inicio de la sintomatología y el ingreso fue de 31 días ($r = 14-60$ d.). A su ingreso, se registró fiebre y hematuria en todos los pacientes y proteinuria en 3 (de rango nefrótico en 1 solo caso). Dos de los pacientes no presentaban IR a su ingreso. Tres pacientes referían tos y 2 habían presentado hemoptisis. Se detectó HTA en 2 pacientes. La hemorragia pulmonar precedió a la IR en 1 caso y en los 2 restantes ambos trastornos se descubrieron simultáneamente. En el momento de iniciar el tratamiento, todos los pacientes estaban anúricos y con creatinina > 9 mg/dl. La evolución fue satisfactoria en 1 caso con recuperación parcial de la función renal, no precisando tratamiento substitutivo. Un paciente falleció por hemorragia pulmonar recidivante y otro por un shock séptico; el cuarto paciente está en programa de HD periódica.

Antiglomerular basement membrane antibody induced glomerulonephritis (GN by anti-GBM antibody) and Goodpasture's syndrome: Clinical presentation and treatment

Objective: A revision is made of the ways of presentation of the GN by anti-GBM antibody and their association

* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «Vall d'Hebron». Universidad Autónoma. Barcelona.

with pulmonary haemorrhage (Goodpasture's syndrome), as well as the response to immunosuppressor treatment and plasmapheresis (PF).

Case histories: 4 cases (2 males and 2 females) diagnosed with GN by anti-GBM antibody are studied. Three of the patients were treated as Goodpasture's syndrome. Clinical analytical data shown on their admission are revised as well as the epidemiological antecedents of tobacco, exposure to hydrocarbons and acute unspecified respiratory disease (ERAI). Except for 1 case, the rest were treated according to protocol which includes: 6 methylprednisolone (bolus of 1 gr/EV/3-5 d. and afterwards 1 mg/kg/d.), cyclophosphamide (2 mg/kg/d.) and PF (refills of 3 liters in variable number according to response).

Results: The average age of presentation was 47 ± 15 years; two of the patients were smokers and, only one showed working exposure to hydrocarbons. Three patients showed an ERAI as a prodromal symptom. The average time passing between the beginning of the symptomatology and the admission were of 31 days ($r = 14-60$ days). On their admission to hospital temperature and hematuria were noted in all the patients and proteinuria in 3 (of nephrotic class in only 1 case). Two of the patients did not show renal insufficiency (RI) on admission. Three patients had coughs and 2 showed hemoptysis. Hypertension was detected in 2 patients. Pulmonary haemorrhage preceded the RI in 1 case and in the other 2 they were discovered simultaneously. In the moment of commencing the treatment, all the patients were anuric and with creatinine > 9 mg/dl. Evolution was satisfactory in 1 case with partial recovery of the renal function, no substitute treatment being required. One patient died from relapsing pulmonary haemorrhage and another from septic shock, the 4th patient is on a programme of periodical hemodialysis.

Introducción

La enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra la membrana basal del glomérulo, del túbulo renal, del alveolo pulmonar y del plexo coroideo, cuya aposición en dichas localizaciones da lugar a la formación de inmunocomplejos «in situ» con capacidad patogénica (1, 2). Su frecuencia es baja, estimándose

en alrededor de un 5 % de las glomerulonefritis mediadas inmunológicamente (3). Clínicamente, puede cursar con afectación exclusiva renal, en forma de glomerulonefritis proliferativa con inmunofluorescencia lineal. Sin embargo, es común su presentación con hemorragia pulmonar, conociéndose entonces como síndrome de Goodpasture (4, 5). Este síndrome es de presentación clínica polimórfica, requiriéndose un elevado índice de sospecha para realizar su diagnóstico precoz, el cual condicionará el pronóstico (3).

En este trabajo, aportamos 4 casos de glomerulonefritis por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (GN por Ac anti-GBM), recogidos a lo largo de 6 años, revisando sus formas de presentación clínica y los resultados obtenidos con un protocolo de tratamiento a base de corticoides, inmunosupresores y recambios plasmáticos.

Casos clínicos

De entre los 208 pacientes afectados de glomerulonefritis primarias con confirmación histológica, diagnosticados entre enero de 1979 y marzo de 1985, tan sólo 4 cumplían todos los criterios de GN por Ac anti-GBM (3-6): glomerulonefritis extracapilar con inmunofluorescencia lineal y niveles plasmáticos de anticuerpos anti-membrana basal glomerular superiores al 10 % (determinados por técnica de radioinmunoensayo). Esto supone una incidencia, en nuestro medio, de un 2 % de las nefropatías glomerulares primarias.

De estos 4 casos, se recogieron los antecedentes epidemiológicos de tabaquismo, exposición a hidrocarburos y enfermedad respiratoria aguda inespecífica (ERAI) (diagnosticada por clínica de malestar general, fiebre, rinorrea, tos y expectoración) al inicio de la enfermedad, así como los datos clínicos y biológicos de afectación renal y respiratoria presentados en el momento del ingreso. Los resultados correspondientes a los 4 casos se muestran en las tablas I y II.

Tras el diagnóstico de GN por Ac anti-GBM, 3 de los 4 pacientes fueron tratados según protocolo que incluía: 6-metil-prednisolona (bolus endovenosos de 1 g durante 3-5 días, seguidos de dosis oral diaria de 1 mg/Kg de peso/día), ciclofosfamida (2 mg/Kg de peso/día) y recambios plasmáticos de 3 litros en número variable según la respuesta clínica. El paciente núm. 1 fue tratado únicamente con 6-metil-prednisolona a dosis de 1 mg/Kg de peso/día. La respuesta al tratamiento se valoró, en todos los casos, según la evolución de los parámetros de la función renal, así como el curso clínico y radiológico de la hemorragia pulmonar, en los casos que cursaron

como síndrome de Goodpasture. La evolución de los 4 pacientes, tras la administración del tratamiento, está representada en la tabla III.

Queremos destacar que la respuesta de la nefropatía al tratamiento inmunosupresor y a los recambios plasmáticos fue satisfactoria en tan sólo 1 caso, con recuperación parcial de la función renal, sin precisar tratamiento substitutivo en la actualidad (tras 2 años de seguimiento). Los 3 casos restantes permanecieron en insuficiencia renal avanzada, requiriendo tratamiento dialítico periódico. Respecto a la hemorragia pulmonar, la evolución fue hacia la resolución en los 3 casos que la presentaron. En 1 caso, el del paciente número 1 tratado únicamente con corticoides, se evidenció una recidiva de la misma a los 6 meses. El período de tiempo medio transcurrido entre la aparición de la hemorragia pulmonar y la mejoría clínica y radiológica fue de 17,6 días (SD = 4 días).

De los 4 casos, 2 fallecieron siendo las causas de la muerte la recidiva de la hemorragia pulmonar en 1 caso, y un shock séptico en el otro.

Discusión

La GN por Ac anti-GBM constituye un modelo clásico de nefropatía glomerular mediada por autoanticuerpos circulantes. Su frecuencia oscila alrededor de un 5 % de las glomerulonefritis de causa inmunológica (3, 6), aunque algunos autores (7) sugieren la posibilidad de una mayor frecuencia de la misma (hasta de un 16 %). A partir de nuestros datos, podemos decir que, en nuestro medio, se trata de una nefropatía poco frecuente. En esta disparidad de resultados, probablemente hayan influido los criterios de selección de los enfermos incluidos en las distintas series. Por un lado, McPhaul y Mullins (7) incluyen pacientes con histología renal normal o con cambios mínimos inespecíficos, por el simple hecho de presentar un patrón de inmunofluorescencia lineal a nivel glomerular. Sin embargo, este patrón se puede observar en situaciones de aumento de la permeabilidad de la membrana basal (por ejemplo, en la nefropatía diabética o en la glomerulosclerosis focal) (2, 4, 8, 9) o en riñones perfundidos para trasplante renal (2) o en estudios histológicos renales efectuados post-mortem (2), sin que ello suponga la existencia de una GN por Ac anti-GBM. Por otro lado, la presencia de anticuerpos anti-membrana basal en el suero no comporta, para algunos autores (10-13), la presencia, de manera obligatoria, de patología mediada por los mismos. En este sentido, Simpson (12) sugiere que los anticuerpos anti-membrana basal serían más una consecuencia de la enfermedad que no su causa, en cuanto

TABLA I

Antecedentes epidemiológicos recogidos en los pacientes presentados

Casos	1	2	3	4
Sexo	Hembra	Varón	Varón	Hembra
Edad	53 años	61 años	20 años	54 años
Enfermedades asociadas	Bronquitis crónica Nefrolitiasis	Bronquitis crónica	Nefrolitiasis	Nefrolitiasis
Tabaquismo	No	Sí	Sí	No
Exposición laboral a hidrocarburos	No	No	Sí (propileno)	No
Enfermedad respiratoria aguda inespecífica (ERA) al inicio del cuadro	No	Sí	Sí	Sí

TABLA II

Datos clínicos y biológicos recogidos en el momento del ingreso

Casos	1	2	3	4
Fiebre	Sí	Sí	Sí	Sí
Tos	Sí	Sí	Sí	No
Hemoptisis	Sí	No	Sí	No
Disnea	Sí	No	Sí	No
Hematuria	Microscópica	Macroscópica	Macroscópica	Macroscópica
Hipertensión arterial	Sí	Sí	No	No
Proteinuria/24 h	3,15 g	0,320 g	0,150 g	—
Creatinina sérica (mg/dl)	1,2	13,5	1,06	11,8
Hemorragia pulmonar	Sí	No	Sí	Sí

TABLA III

Tratamiento recibido y evolución de los 4 casos presentados

Casos	1	2	3	4
Creatinina sérica al inicio del tratamiento (mg/dl)	9,8	13	13,95	11,1
Tratamiento recibido (véase pauta en el texto)	Corticoides	Corticoides Ciclofosfamida Plasmaféresis (10 sesiones)	Corticoides Ciclofosfamida Plasmaféresis (21 sesiones)	Corticoides Ciclofosfamida Plasmaféresis (9 sesiones)
Evolución de la nefropatía	IR terminal	IR terminal	Mejoría (Creatinina sérica: 5 mg/dl)	IR terminal
Evolución de la hemorragia pulmonar	Mejoría (recidiva a los 6 meses)	—	Mejoría	Mejoría
Intervalo entre la aparición y la mejoría de la hemorragia pulmonar	24 días	—	12 días	20 días

que el proceso fisiopatológico subyacente permitiría la exposición del antígeno o antígenos de la membrana basal, con la consiguiente formación de anticuerpos frente a los mismos. Por todas estas razones, hemos utilizado los criterios restrictivos que suponen tanto la evidencia de una glomerulonefritis proliferativa con inmunofluorescencia lineal como la evidencia de niveles séricos de anticuerpos anti-membrana basal por encima de los valores normales para nuestro laboratorio.

Nuestra experiencia pone de manifiesto una distribución similar en cuanto al sexo, hecho llamativo dado que se admite clásicamente una mayor incidencia en los varones respecto a las hembras (3-5). Asimismo, 3 de nuestros 4 pacientes eran mayores de 50 años, en contraposición con la preponderancia en pacientes jóvenes encontrada en la literatura (3-5). El estudio de un mayor número de pacientes ha demostrado, sin embargo, un espectro más amplio de distribución en cuanto a sexo y edad (3, 6, 14).

No hemos encontrado ningún antecedente epidemiológico común a los 4 pacientes, aunque en 3 de ellos se recogió una historia de ERAI al inicio del cuadro. No obstante, este dato fue común tanto al caso con afectación exclusiva renal como a los otros 2 que cursaron, además, con hemorragia pulmonar. El papel patogénico de este hecho no está todavía aclarado, habiéndose demostrado en algunos casos una asociación clara entre la aparición de un síndrome de Goodpasture y la infección por estreptococos, micobacterias, virus de la influenza A₂ y otros virus (3, 5, 15). El hallazgo de 1 paciente con antecedentes de contacto con hidrocarburos es un hecho recogido en la literatura (16), aunque su acción específica sobre el desarrollo de la enfermedad es, aún, controvertido. Continuamos, pues, sin conocer exactamente cuál o cuáles son los factores causales de la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal y qué circunstancias determinan la evolución de la misma hacia un síndrome de Goodpasture. Recientemente, Donaghy y Rees (17) sugieren que el tabaquismo podría ser un fenómeno determinante de la aparición de la hemorragia pulmonar en la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal, pero hacen falta más estudios para corroborar esta hipótesis.

En cuanto a la forma de presentación clínica, nuestras observaciones concuerdan con los datos recogidos por otros autores (3-5) en cuanto que la hemorragia pulmonar precede o está presente en el momento del descubrimiento de la nefropatía en un 70 % de los pacientes. El síndrome nefrítico constituye la manifestación renal más frecuente, apareciendo entre un 50 y un 70 % de los casos al descubrirse la hemorragia

pulmonar pudiendo ser previo a ésta. Tanto la hipertensión arterial severa como el síndrome nefrítico son raros en la GN por Ac anti-GBM (3, 5). La evolución hacia la oligoanuria y la insuficiencia renal avanzada es, habitualmente, rápida (en el plazo de pocas semanas). Queremos incidir en el hecho de que el cuadro clínico de la hemorragia pulmonar es inespecífico y, generalmente, hace sospechar otras entidades más frecuentes tales como el edema agudo de pulmón asociado al fracaso renal agudo, la neumonía bacteriana, la tuberculosis pulmonar, el infarto pulmonar o las neoplasias. El diagnóstico diferencial con estas entidades puede comportar un retraso importante en el diagnóstico de la hemorragia pulmonar.

El tratamiento de la GN por Ac anti-GBM y del síndrome de Goodpasture a base de corticoides asociados a fármacos citotóxicos y a plasmaféresis constituye la pauta terapéutica de mayor aceptación (3-5), aunque presenta algunos aspectos controvertidos. La utilidad del mismo en cuanto al pronóstico de la nefropatía es dudosa en los casos que presentan anuria e insuficiencia renal avanzada en el momento de instaurarse (18-20). Por otro lado, en relación a la hemorragia pulmonar, mientras que algunos autores (21) observan una mejoría de la misma tras la administración de corticoides únicamente, otros la consideran como una indicación precisa para la práctica de plasmaféresis además de los corticoides y de los fármacos citotóxicos (20). Probablemente, los corticoides junto con los inmunosupresores y la plasmaféresis son el tratamiento de elección en los casos de síndrome de Goodpasture en los que no se ha establecido una insuficiencia renal terminal (creatinina plasmática inferior a 6 mg/dl) o en los que desarrollan una hemorragia pulmonar (3-5, 20). Sin embargo, dadas las comunicaciones aisladas de pacientes que evolucionaron satisfactoriamente con dicho tratamiento a pesar de estar oligoanúricos en el momento de iniciarlo (22), creemos indicada su utilización urgente en todos los casos, a modo de ensayo terapéutico, durante un tiempo determinado, con el objeto de conseguir una mejoría de la función renal y/o un control de la hemorragia pulmonar. Tras conseguir la remisión del episodio agudo, puede requerirse un tratamiento de sostén con corticoides, debiendo alertar al paciente de posibles recaídas (5). La binefrectomía debe ser considerada una terapéutica de última elección para los casos de insuficiencia renal irreversible y con hemorragia pulmonar grave que no se controla con la pauta clásica (3, 5). No obstante, el diagnóstico precoz de la GN por Ac anti-GBM y del síndrome de Goodpasture constituye la mejor medida para conseguir una buena respuesta terapéutica. Por

último, el trasplante renal no está contraindicado en los pacientes afectados de glomerulonefritis por anticuerpos anti-membrana basal que permanecen en insuficiencia renal terminal, siempre que los niveles circulantes de anticuerpos anti-membrana basal sean indetectables, y, en este sentido, la plasmaféresis está plenamente indicada (20).

Bibliografía

1. Wilson, C. B.; Dixon, F. J.: Renal injury from immunoreactions involving antigens in or of the kidney. En: Brenner, B. M.; Stein, J. H., ed., *Contemporary issues in Nephrology*, vol. 3, 46. New York, Churchill-Livingstone, 1979.
2. McCluskey, R. T.: Immunologic mechanisms in glomerular disease. En: Heptinstall, R. H., ed., *Pathology of the kidney*, vol. 1, 301. Boston, Little Brown and Co., 1983.
3. Briggs, W. A.; Johnson, J. P.: Goodpasture's syndrome and acute glomerulonephritis due to antiglomerular basement membrane antibody. En: McDonald, F. D., *Progress in clinical kidney disease and hypertension*, 161. New York, Thieme, Stratton, Inc., 1980.
4. Glasscock, R. J.: Clinical aspects of acute, rapidly progressive and chronic glomerulonephritis. En: Earley, L.; Gottschalk, C., ed., *Diseases of the kidney* (3.º ed), 716. Boston, Little Brown and Co., 1979.
5. Glasscock, R. J.; Cohen, A. J.: Secondary glomerular diseases. En: Brenner, B. M.; Rector, F. C., ed., *The kidney* (2.º ed.), 1513. Philadelphia, Saunders, 1981.
6. Wilson, C. B.; Dixon, F. J.: Antiglomerular basement membrane antibody induced glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 3: 74, 1973.
7. McPhaul, J. J. Jr.; Mullins, J. D.: Glomerulonephritis mediated by antibody to glomerular basement membrane. *J. Clin. Invest.* 57: 351, 1976.
8. Ryan, G. B.; Hein, S. T.; Karnovsky, M. J.: Glomerular permeability to proteins. Effects of hemodynamic factors on the distribution of endogenous immunoglobulin G and exogenous catalase in the rat glomerulus. *Lab. Invest.*, 34: 415, 1976.
9. Kawachi, H.; Oite, T.; Shimizu, F.: Studies on the «linear pattern» in renal glomeruli demonstrated with immunofluorescence. *Nephron*, 39: 36, 1985.
10. Gloria, R. G.: Elution studies in kidneys with linear depositions of immunoglobulin in glomeruli. *Am. J. Pathol.*, 61: 377, 1970.
11. McCluskey, R. T.: The value of immunofluorescence in the study of human renal disease. *J. Exp. Med.*, 134: 242s, 1971.
12. Simpson, L. O.: Diagnosis of Goodpasture's Syndrome. Do anti-GBM antibodies have pathogenic significance in this disorder? *Nephron*, 32: 273, 1982.
13. Albin, B.; Kerjaschki, D.; Noble, B.: Immunofluorescence in the diagnosis of glomerular and interstitial nephropathies. En: Wick, Traill, Chauenstein. *Immunofluorescence technology: selected theoretical and clinical aspects*, 296. Amsterdam, Elsevier Biomedical, 1982.
14. Bierne, G. J.; Wagnild, J. P.; Zimmerman, S. W., et al.: Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine (Balt)*, 56: 349, 1977.
15. Kirschbaum, B. B.: Glomerular basement membrane and anti-GBM antibody disease. *Nephron*, 29: 205, 1981.
16. Kleinknecht, D.; Morel-Maroger, L.; Callard, P.; Adhémar, J. P.; Mathieu, P.: Antiglomerular basement membrane nephritis after solvent exposure. *Arch. Intern. Med.*, 140: 230, 1980.
17. Donaghy, M.; Rees, A. J.: Cigarette smoking and lung hemorrhage in glomerulonephritis caused by auto-antibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* (2), 1.390, 1983.
18. Lockwood, C. M.; Rees, A. J.; Pearson, T. A.; Evans, D. J.; Peter, D. K.; Wilson, C. B.: Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* (1), 711, 1976.
19. Rossen, R. D.; Duffy, J.; McCredie, K. B., et al.: Treatment of Goodpasture's syndrome with cyclophosphamide, prednisone and plasma exchange transfusion. *Clin. Exp. Immunol.*, 24: 218, 1976.
20. Rees, A. J.: Plasma exchange: principles and practice. En: Drukker, W.; Parson, F. M.; Maher, J. F.: *Replacement of renal function by dialysis*, 872. Boston, Martinus Nijhoff Publisher, 1983.
21. Leatherman, J. W.; Davies, S. F.; Hoidal, J. R.: Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine (Balt)*, 63: 343, 1984.
22. Fort, J.; Espinel, E.; Rodríguez, J. A.; Curull, V.; Madrenas, J.; Piera, L.: Partial recovery of renal function in an oligoanuric patient affected with Goodpasture's syndrome after treatment with steroids, immunosuppressives and plasmapheresis. *Clin. Nephrol.*, 22: 211, 1984.