

Asociación de glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar difusa no mediadas por anticuerpos antimembrana basal

M. SANCHEZ, S. G. DE VINUESA, J. LUÑO, V. BARRIO,
J. LAFUENTE *, E. NIEMBRO ** y F. VALDERRABANO.

* Servicio de Nefrología, * Radiología y ** Anatomía Patológica. Hospital Provincial. Madrid.

RESUMEN

Se describen 3 pacientes con hemorragia pulmonar masiva y glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Ninguno de ellos presentaba anticuerpos anti-membrana basal circulantes (Ac. AMB) y la inmunofluorescencia directa (IF) descartó la presencia de inmunoglobulinas en el parénquima renal. Fue frecuente la existencia de otros síntomas asociados (fiebre, artralgias, etc.), sugestivos de enfermedad sistémica. El tratamiento con dosis altas de esteroides, inmunosupresores y/o plasmaféresis se siguió de una rápida resolución de las hemorragias pulmonares, pero la función renal sólo mejoró de forma transitoria en uno de los casos.

Este cuadro, clínicamente indistinguible del síndrome de Goodpasture, pudiera tratarse de una forma no usual de presentación de una vasculitis sistémica inespecífica, cuya confirmación histológica por biopsia renal resulta difícil en un alto porcentaje de casos.

Palabras clave: Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Hemorragia pulmonar. Vasculitis sistémica.

SUMMARY

RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS AND DIFFUSE PULMONARY HEMORRHAGE NOT MEDIATED BY ANTI BASEMENT MEMBRANE ANTIBODIES

Three patients with massive intrapulmonary hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis are described. In none of them was anti-glomerular basement membrane antibody detected and immunofluorescent studies of renal tissue did not reveal the presence of immunoglobulin deposit. Associated symptoms such as fever, arthralgia, etc., were frequent, suggesting systemic disease. High-dose corticosteroid therapy, associated with immunosuppressants and/or plasmapheresis resulted in a rapid improvement in pulmonary hemorrhage. Nevertheless, only one patient achieved a transitory recovery of renal function. This picture is clinically indistinguishable from Goodpasture's syndrome and may be an unusual form of onset of a systemic vasculitis of unspecified type, whose histological confirmation is difficult in a high percentage of cases.

Key words: Rapidly progressive glomerulonephritis. Pulmonary hemorrhage. Systemic vasculitis.

Recibido: 15-III-1984.
En forma definitiva: 17-IV-1984.
Aceptado: 25-IV-1984.
Correspondencia:
Dra. Sánchez Heras.
Servicio de Nefrología.
Hospital Provincial de Madrid.
Dr. Esquerdo, 45.
28030 Madrid.

INTRODUCCION

En 1919 GOODPASTURE¹ describió por vez primera la asociación de una neumonitis hemorrágica no bacteriana y glomerulonefritis. Posteriormente se ha definido en sentido estricto como síndrome de Goodpasture a la enfermedad mediada por anticuerpos antimembrana basal y caracterizada por las tríadas: hemorragia pulmonar, glomerulonefritis y depósitos lineales de inmunoglobulinas antimembrana basal². Sin embargo, las manifestaciones clínicas clásicas de este síndrome (hemorragia pulmonar y glomerulonefritis) pueden aparecer en el curso de otras enfermedades, algunas de ellas mediadas por complejos inmunes antígeno-anticuerpo y acompañadas de depósitos granulares de inmunoglobulinas en el glomérulo. Así se ha descrito un cuadro clínico similar en enfermos con lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad por D-penicilamina, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, púrpura de Schönlein-Henoch, crioglobulinemia mixta esencial, etc.³⁻¹⁰; en estos casos las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad y las técnicas de IF suelen confirmar el diagnóstico de la entidad responsable.

En otras ocasiones no es posible demostrar por IF directa la presencia de anticuerpos depositados linealmente a lo largo de las membranas basales, ni depósitos granulares de inmunoglobulinas en el parénquima renal¹¹⁻¹⁵. Recientemente se han descrito varios casos de GNRP, con IF negativa y púrpura pulmonar, algunos de ellos como forma poco frecuente de presentación de una vasculitis sistémica^{7, 12}.

En este trabajo describimos 3 pacientes con hemorragia pulmonar masiva asociada a GNRP con IF negativa, que atribuimos a una vasculitis inespecífica, que sólo pudo ser confirmada por biopsia renal en uno de los casos.

CASOS CLINICOS

Caso 1. Varón de 53 años de edad. El cuadro clínico comenzó dos meses antes de su ingreso por un episodio de hemoptisis franca, realizándose en otro centro una biopsia pulmonar, informada como inespecífica. Posteriormente sufrió un nuevo episodio de hemoptisis, junto con oliguria y hematuria, por lo que ingresa en nuestro hospital en agosto de 1978. A su ingreso presentaba hemoptisis intensa, temperatura de 36,5°C, TA 190/90 mmHg, pulso arterial regular y rítmico a 100 l.p.m., presión venosa normal. Auscultación cardíaca normal. Auscultación pulmonar con estertores diseminados. En la radiología torácica se objetivaron, en ambos campos pulmonares, imágenes alveolares algodonosas, más intensas en la periferia y ocupando la totalidad del pulmón izquierdo, con imagen cardíaca normal. Análiticamente destacaba intensa anemia (Hto. 25%), leucocitosis con fórmula normal (13.800 céls/ml.), insuficiencia renal (creatinina plasmática 7,8 mg/dl.), intensa hematuria y proteinuria inferior a 1 g/24 horas. Estudio de coagulación normal. Los Ac. AMB (por IF indirecta) fueron negativos. Fenómeno LE, crioglobulinas, anticuerpos anti-DNA, factor reumatoide, Ag HBs negativos. Inmunoglobulinas y complemento sérico (C₃, C₄ y B por inmunodifusión radial) normales. Bacteriología negativa. Solamente se demostró en una ocasión anticuerpos antinucleares positivos a la dilución 1/160. Al tercer día del ingreso se realizó

una biopsia renal percutánea que demostró una afectación glomerular asincrónica, alternando junto a glomérulos totalmente esclerosados, otros con zonas de necrosis fibrinoide segmentaria del ovillo capilar, existía una proliferación extracapilar difusa con formación de semilunas fibro-epiteliales en el 100% de los glomérulos. Infiltrados inflamatorios focales intersticiales. En algunas arteriolas preglomerulares existía degeneración fibrinoide de la pared de forma segmentaria. Las técnicas de IF demostraron únicamente fijación de suero antifibrinógeno a nivel de las semilunas y C₃ en la pared de las arteriolas. Se inició tratamiento con prednisona (2 mg/kg/día) con lo que en 24 horas cedieron las hemorragias pulmonares, sin mejorar la función renal, manteniéndose desde entonces en hemodiálisis periódica.

Caso 2. Varón de 52 años de edad. Diagnosticado de silicosis grado II. Seis meses antes de su ingreso presentó hematuria en un análisis de control. Ingresó en agosto de 1980 por hemoptisis, refiriendo artralgiás con discretos signos inflamatorios locales, tumefacción y dolor testicular y febrícula. A su ingreso la temperatura era 37,5°C, TA 140/85 mmHg, pulso arterial rítmico a 90 l.p.m.: No estasis yugular. Auscultación cardíaca sin ruidos patológicos. Marcada disminución generalizada del murmullo vesicular. En la radiografía de tórax se observaban imágenes algodonosas difusas de ocupación alveolar (Fig. 1). Existía anemia (Hto. 26%), leucocitosis (10.600 céls/ml., con distribución normal), oliguria con hematuria intensa y proteinuria entre 3-4 g/24 horas. Creatinina sérica de 6,5 mg/dl. Estudio de coagulación normal. Todos los cultivos realizados fueron negativos y las determinaciones de Ac. AMB (IF indirecta), fenómeno LE, crioglobulinas, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anti-DNA, HBs (Ag y Ac), ASLO, complemento e inmunoglobulinas séricas fueron normales o negativas. Se realizó una biopsia renal que demostró una glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar, con semilunas fibrosas o fibro-epiteliales en todos los glomérulos, infiltrados linfocitarios focales intersticiales y vasos sin alteraciones significativas. IF: fijación difusa de fibrinógeno en la totalidad de los glomérulos, delimitando las semilunas. Se comenzó tratamiento con azatioprina y prednisona (1,5 mg/kg/día), cediendo la hemoptisis y desapareciendo las artralgiás y la febrícula. Paralelamente se resolvió la imagen radiológica del tórax (Fig. 2) y mejoró la función renal (creatinina sérica de 2,6 mg/dl.), siendo dado de alta a los 40 días del comienzo del cuadro. Dos meses después reingresa por nueva hemorragia pulmonar y deterioro de la función renal (creatinina de 7,4 mg/dl.), iniciándose tratamiento con dosis altas de esteroides (bolus i.v. de metil-prednisolona, 1 g/día, durante 3 días consecutivos) y plasmaféresis (6 sesiones de plasmaféresis, 40 ml/kg/sesión), con lo que desapareció la sintomatología pulmonar y mejoró parcialmente la función renal, que sin embargo se fue deteriorando progresivamente, precisando el paciente hemodiálisis de mantenimiento 11 meses después.

Caso 3. Varón de 44 años de edad, que sin antecedentes previos comienza a presentar un cuadro difuso con malestar general, febrícula, orinas oscuras, artralgiás erráticas con signos inflamatorios, úlceras mucosas en alguna ocasión y episodios compatibles con epiescleritis. Estaba normotenso, presentaba discreta anemia (Hto. 34%), moderada insuficiencia renal (creatinina sérica de 2 mg/dl.), proteinuria de 2 g/24 horas y sedimento urinario con hematias y cilindros hemáticos. El resto de las determinaciones analíticas (cuantificación de inmunoglobulinas, C₃, C₄, B, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, Ac. anti-DNA, crioglobulinas, AgHBs, ASLO) fueron normales. La biopsia renal demostró la existencia de zonas segmentarias de necrosis fibrinoide del penacho glomerular y formación de semilunas epiteliales en el 50% de los glomérulos; había edema, necrosis fibrinoide e inflamación aguda en la pared de las arterias de pequeño calibre y focos de infiltrado linfocitario en el intersticio (Figs. 3 y 4). En la IF sólo existía fijación de suero antifibrinógeno con carácter segmentario y focal en las zonas



Fig. 1.—Imágenes de ocupación alveolar bilateral difusa, en ausencia de signos de insuficiencia ventricular izquierda, que presentaba el enfermo del caso 2 a su ingreso.

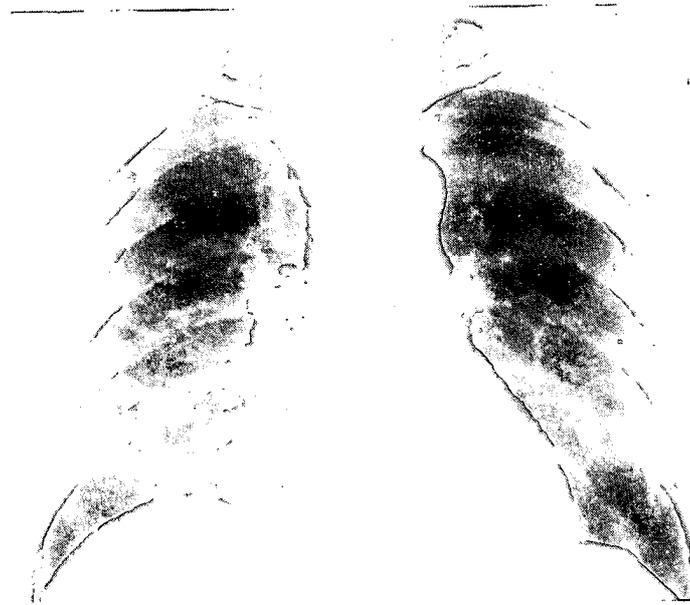


Fig. 2.—Imagen radiológica del mismo paciente, al quinto día del ingreso, después de tres días de tratamiento.

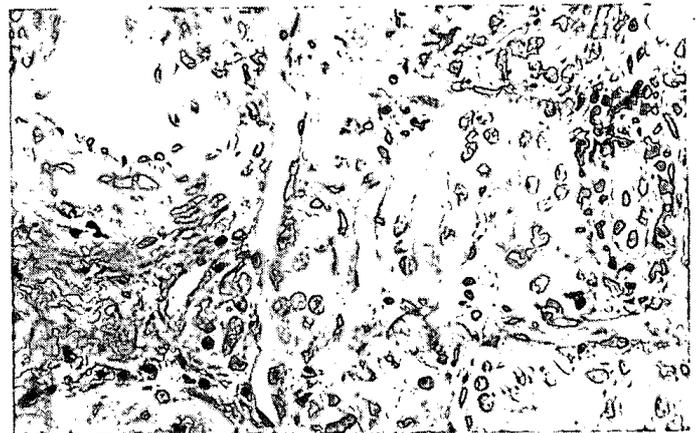


Fig. 4.—Biopsia renal del caso 3: En la parte derecha de la figura, lesión con infiltrado inflamatorio agudo en una arteriola. La arteria de mediano calibre que aparece en la región superior izquierda no presenta ningún tipo de alteración.

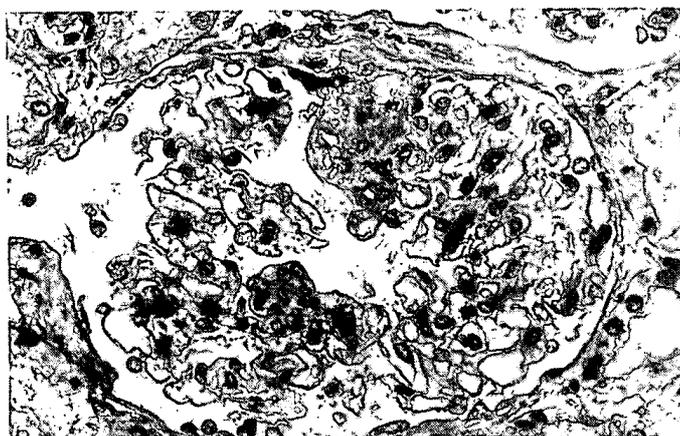


Fig. 3.—Biopsia renal del caso 3: Zonas de necrosis fibrinoide segmentaria del ovillo glomerular.

glomerulares afectadas. Posteriormente a la realización de esta biopsia, el paciente presentó un brusco cuadro de hemoptisis, con rápido empeoramiento de la función renal, ascendiendo la creatinina sérica a 8,7 mg/dl. En la radiografía de tórax presentaba un patrón de ocupación alveolar difuso y bilateral de características parahiliares, sin evidencia de insuficiencia ventricular izquierda. Los Ac. AMB (IF indirecta) fueron negativos. Se inició tratamiento con dosis altas de esteroides (metil-prenisolona 1 g/día i.v. durante 3 días consecutivos), ciclofosfamida y plasmaféresis (6 sesiones, 40 ml/kg/sesión), cediendo la sintomatología y normalizándose las imágenes radiológicas, sin mejorar la función renal, precisando desde entonces tratamiento sustitutivo con hemodiálisis.

DISCUSION

La asociación de GNRP y hemorragias pulmonares difusas constituye una forma de presentación común a diversas entidades. En la serie recientemente publicada por LEATHERMAN y cols.¹² solamente en la mitad de los

casos, este cuadro está mediado por anticuerpos anti-membrana basal circulantes, por lo que el diagnóstico diferencial exige necesariamente el estudio de la biopsia renal con técnicas de IF y la evaluación de la presencia de Ac. AMB en el plasma.

En nuestros 3 casos se descartó, mediante IF indirecta, la presencia de Ac. AMB circulantes y todos los pacientes presentaban una glomerulonefritis activa, tanto clínica como histológicamente; en ningún caso existía depósito lineal o granular de inmunoglobulinas demostrable por IF directa. Todos ellos habían sufrido, al menos, un episodio de hemorragia pulmonar, manifestado por hemoptisis e infiltrados alveolares bilaterales en la radiología torácica, habiéndose descartado otras causas comunes de hemoptisis (insuficiencia cardiaca congestiva, neumonía, tuberculosis, etc.). Asimismo se excluyó la existencia de lupus eritematoso sistémico, púrpura de Schönle-Henoch, granulomatosis de Wegener y crioglobulinemia.

En 1964 HARRISON, LOUGHRIDGE y MILNE¹⁶ describieron la estrecha semejanza entre pacientes con fracaso renal agudo por GNRP idiopática y por arteritis microscópica, sospechándose este último diagnóstico en 8 de sus 14 casos por la presencia de otros síntomas asociados tales como rash, altralgias, mialgias, etc. Sin embargo, la confirmación histológica de arteritis necrotizante fue difícil en vida de los pacientes, consiguiéndose únicamente tras estudio necrópsico en alguno de los casos. Posteriormente¹⁷ se ha insistido con frecuencia sobre el alto porcentaje de falsos negativos de la biopsia renal en el diagnóstico de vasculitis sistémica en pacientes con evidencia clínica de afectación renal. Así NEILD y cols.¹³ en una reciente revisión afirman que en su experiencia la biopsia renal muestra arteritis sólo en el 23 % de todos los casos de vasculitis necrotizante sistémica con afectación renal clínica.

En la revisión de la Universidad de Minnesota¹², en la que se estudian 9 pacientes con GNRP y hemorragia pulmonar difusa no mediadas por Ac. AMB, se describen 4 pacientes similares a los nuestros, con IF negativa, demostrándose en dos de ellos una vasculitis en el tejido renal obtenido por biopsia.

Estos hechos sugieren que gran parte de las llamadas GNRP idiopáticas asociadas a hemorragia pulmonar representen una forma de vasculitis sistémica inespecífica, con afectación predominante pulmonar y renal, y cuya demostración histológica resulta difícil en la mayoría de los casos.

Dos de nuestros pacientes (casos 2 y 3) presentaban asociados otros síntomas (fiebre, altralgias, epiescleritis, úlceras mucosas, orquitis) sugestivos de enfermedad sistémica. Sin embargo, sólo pudimos demostrar lesiones de vasculitis necrotizante en uno de ellos (caso 3), no existiendo alteraciones vasculares demostrables en el tejido renal obtenido por biopsia percutánea en otro en-

fermo (caso 2) y presentando el tercero (caso 1) zonas de necrosis parietal, sin alteraciones inflamatorias acompañantes, en una arteriola. Todos recibieron tratamiento con dosis altas de esteroides, inmunosupresores y/o plasmáfesis, con lo que remitieron espectacularmente las hemorragias pulmonares en un plazo inferior a 48 horas, así como los otros síntomas asociados en los casos en que éstos existían. Por el contrario, la función renal sólo mejoró parcial y transitoriamente en uno de los enfermos, que posteriormente evolucionó a la insuficiencia renal terminal en menos de un año.

Este cuadro de hemorragia pulmonar masiva y GNRP puede constituir una forma de presentación poco común de una vasculitis sistémica inespecífica, cuyo pronóstico a medio plazo está condicionado por la insuficiencia renal de rápida evolución a pesar de todos los intentos terapéuticos.

BIBLIOGRAFIA

1. GOODPASTURE, E.: «The significance of certain pulmonary lesion in relation to the etiology of influenza». *Amer. J. Med. Sci.*, 158: 863, 1919.
2. LERNER, R. A.; GLASSOCK, R. J., y DIXON, F. J.: «The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis». *J. Exp. Med.*, 126: 989, 1967.
3. LEWIS, E. J.; SCHUR, P. H.; BUSCH, G. J.; GALVANED, E., y MERRILL, J. P.: «Immunopathologic features of a patient with glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage». *Amer. J. Med.*, 54: 507-513, 1973.
4. GOULD, D. B., y SORIANO, R. Z.: «Acute alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus». *Ann. Intern. Med.*, 83: 836-837, 1973.
5. MINTZ, G.; GALINDO, L. F.; FERNANDEZ-DIEZ, J.; JIMENEZ, F. J.; ROBLES-SAAVEDRA, E., y ENRIQUEZ CASILLAS, R. D.: «Acute massive pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus». *J. Rheumatol.*, 5: 39-50, 1978.
6. HENSLEY, M. J.; FELDMAN, N. T.; LAZARUS, J. M., y GALVANEK, E. G.: «Diffuse pulmonary hemorrhage and rapidly progressive renal failure: an uncommon presentation of Wegener granulomatosis». *Am. J. Med.*, 66: 894-898, 1979.
7. THOMASHOW, B. M.; FELTON, C. P., y NAVARRO, C.: «Diffuse pulmonary hemorrhage, renal failure and a systemic vasculitis». *Am. J. Med.*, 68: 299-304, 1980.
8. MARTINEZ, J. S., y KOHLER, P. F.: «Variant "Goodpasture's syndrome"?». *Ann. Intern. Med.*, 75: 67-75, 1971.
9. LOUGHLIN, G. M.; TAUSSIG, I. M.; MURPHY, S. A.; STRUK, R. C., y KOHEN, P. W.: «Immune complex-mediated glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage simulating Goodpasture's syndrome». *J. Pediatr.*, 93: 181-184, 1978.
10. GLASSOCK, R. J., y COHEN, A. H.: «Secondary glomerular diseases». En: Brenner, B. M.; Rector, F. C. (Eds.). *The Kidney*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1493-1570, 1981.
11. WILSON, C. B.: «Immunologic diseases of the lungs and kidneys (Goodpasture' syndrome)». En: Fishman, A. P. (Ed.). *Pulmonary diseases and disorders*. New York. McGraw-Hill, 699-706, 1979.
12. LEATHERMAN, J. W.; SIBLEY, R. K., y DAVIES, S. F.: «Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis unrelated to anti-glomerular basement membrane antibody». *Amer. J. Med.*, 72: 401-410, 1982.
13. NEILD, G. H.; CAMERON, J. S.; OGG, C. S.; TURNER, D. R.; WILLIAMS, D. G.; BROWN, G. B.; CHANTLER, L., y HICKS, J.: «Rapidly progressive glomerulonephritis with extensive glomerular crescent formation». *Q. J. Med.*, 207: 395-416, 1983.
14. STILMANT, M. M.; BOLTON, W. K.; STURGILL, B. C.; SCHMITT, G. W., y COUSER, W. G.: «Crescentic glomerulonephritis without immune deposits: clinicopathologic features». *Kidney Int.*, 15: 184-195, 1979.
15. BEIRNE, G. J.; WAGNILD, J. P.; ZIMMERMAN, S. W.; MACKEN, P. D., y BURKHOLDER, P. M.: «Idiopathic crescentic glomerulonephritis». *Medicine (Baltimore)*, 56: 349-381, 1977.
16. HARRISON, C. V.; LOUGHRIDGE, L. W., y MILNE, M. D.: «Acute oliguric renal failure in acute glomerulonephritis and polyarteritis nodosa». *Q. J. Med.*, 33: 39-55, 1964.
17. CLINICOPATHOLOGIC CONFERENCE: «Proliferative glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage». *Am. J. Med.*, 55: 199-210, 1973.