



ORIGINALES

Enfermedad por Ac anti-MBG: revisión de 32 casos y seguimiento al año del diagnóstico

A. Saurina, P. Arrizabalaga*, R. Rodríguez*, R. Poveda**, M. Vallés***, M. Pou y E. Mirapeix*

Servicios de Nefrología del Hospital de Terrassa. *Hospital Clínic de Barcelona. **Hospital de Bellvitge de Barcelona. ***Hospital Josep Trueta de Girona.

RESUMEN

La enfermedad por anticuerpos antimembrana basal es una entidad poco frecuente pero con una elevada mortalidad y morbilidad. Presentamos una revisión de 32 pacientes diagnosticados de enfermedad por anticuerpos antimembrana basal entre 1983-1997 y su evolución al año del diagnóstico. Según la forma de presentación clínica, 15 pacientes se manifestaron en forma de síndrome de Goodpasture (glomerulonefritis y hemorragia pulmonar) y 17 únicamente como glomerulonefritis. Revisamos retrospectivamente la forma de presentación clínica, el tipo de tratamiento administrado y la demora en el inicio del mismo desde el inicio de los síntomas para valorar el pronóstico de la enfermedad. De la observación retrospectiva del estudio se deduce que la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal tiene una elevada mortalidad a pesar de los distintos regímenes de tratamiento aplicados (25%), siendo la necesidad de tratamiento sustitutivo renal al año del diagnóstico muy elevada (70,8%). La supervivencia renal al año del diagnóstico es baja y la respuesta al tratamiento depende de las cifras de creatinina en el momento del diagnóstico. El estudio histológico muestra que leucocitos inmunocompetentes contribuyen a las lesiones renales proliferativas, lo que apoya el papel de la inmunidad celular en esta enfermedad mediada clásicamente por la inmunidad humoral.

Palabras clave: **Síndrome de Goodpasture. Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal. Inmunidad celular.**

ANTI-BASEMENT MEMBRANE ANTIBODY MEDIATED DISEASE: REVISION OF 32 CASES AND FOLLOW-UP AT ONE YEAR OF THE DIAGNOSIS

SUMMARY

Anti-basement membrane antibody mediated disease is an unfrequent entity but with a high mortality and morbidity. We present a revision of 32 patients diag-

Recibido: 29-XI-2002.

En versión definitiva: 2-VI-2003.

Aceptado: 2-VI-2003.

Correspondencia: Anna Saurina
Servicio de Nefrología
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona

nosed of anti-basement membrane antibody mediated disease between 1983 and 1997, and their evolution at one year of the diagnosis. The clinical pattern of presentation was as a Goodpasture's syndrome (glomerulonephritis and lung haemorrhage) in 15 patients and glomerulonephritis without lung involvement in 17. We reviewed retrospectively the features at the clinical presentation, the different treatments, and the delay of the starting of it since the beginning of the symptoms, in order to evaluate a prognosis data of the disease. After the retrospective study we deduce that anti-basement membrane antibody mediated disease has a high mortality although the different regims of treatment applied (25%), and the need of renal replacement therapy at one year of diagnosis is also high (70.8%). The renal survival at one year of the diagnosis is low and the response to the therapy depends on the serum creatinine value at the diagnosis. The contribution of immunocompetent leucocytes to renal hypercellularity suggests that both humoral and cell-mediated immunity play a role in this disease.

Key words: Goodpasture's syndrome. Anti-basement membrane antibody mediated disease. Cell-mediated immunity.

INTRODUCCIÓN/RECUERDO HISTÓRICO

La enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal (Ac anti-MB) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia en el suero de autoanticuerpos IgG dirigidos contra un antígeno localizado en la región no colágena carboxiterminal de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV, presente principalmente en la membrana basal glomerular (MBG) y alveolar (MBA) pulmonar¹.

En 1919 Ernest Goodpasture describió un síndrome consistente en la presencia fiebre y afectación de vías respiratorias seguido de hemoptisis y fracaso renal en un varón de 18 años de edad². Posteriormente, en 1958 Staton y Tange describieron 9 casos con hallazgos similares a los descritos por Goodpasture³. En 1950, Krakawer y Greenspoon identificaron la MBG como antígeno principal en este tipo de glomerulonefritis (GN). En 1964 Scheer y Grossman describieron la distribución lineal de los depósitos inmunes sobre la MBG por inmunofluorescencia directa, pero no fue hasta 1967 en que Lerner describió el papel de los anticuerpos anti-MBG en la patogénesis de la enfermedad, instaurándose el concepto de síndrome de Goodpasture y los criterios diagnósticos, que permitirían diferenciar este cuadro de otras causas de hemorragia pulmonar y GN⁴. En 1984, Wieslander identificó por primera vez la localización del antígeno en el dominio NC1 de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV⁵ y en 1990 Weber y Pulling describieron que el diferente patrón de fijación del anticuerpo a la MBF y/o MBA se debía a mayor accesibilidad de los epítopes y mayor expresión de las cadenas alfa-3 colágeno en MBG y MBA que en otros tejidos⁶.

La enfermedad por anticuerpos anti-MB se limita al daño renal en el 30% de los pacientes⁷ y se manifiesta como insuficiencia renal rápidamente progresiva (RP) con el sustrato histológico de una GN con proliferación extracapilar y depósitos lineales de IgG y C3 a lo largo de la MBG (GNRP tipo I). Más de la mitad de los enfermos presentan afectación renal y hemorragia pulmonar (Síndrome de Goodpasture)⁷. Generalmente ambas afectaciones son simultáneas aunque a veces pueden ir separadas por períodos de tiempo de hasta un año. Entre el 10 y 15% de los casos tiene formas intermedias de enfermedad glomerular que puede no progresar. Como extensión de los pacientes con escasa/nula afectación renal, en menos del 3% de los casos la manifestación clínica queda confinada al pulmón y son pacientes con hemosiderosis pulmonar idiopática. En este último grupo de pacientes la presencia de anticuerpos fijados a la MBG confirmaría el diagnóstico, a pesar de la presencia de leves cambios histológicos aparentemente insuficientes para causar manifestaciones reales clínicamente detectables. Más raramente una forma de enfermedad activa puede seguir a cuadros de GN crónica con o sin síndrome nefrótico⁸.

Presentamos una revisión de 32 pacientes diagnosticados de enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal entre 1983 y 1997 y su evolución al año del diagnóstico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 32 pacientes (p) diagnosticados de enfermedad por Ac anti-MB entre 1983 y 1997. Los historiales médicos se

obtuvieron de 3 hospitales. El diagnóstico se hizo por la detección de anticuerpos (IgG) anti-MB en el suero mediante la técnica ELISA (Wielisa®-Kit) con una sensibilidad del 100% y especificidad del 89%, considerando valores positivos los superiores a 20 UL/ml. Se realizó el seguimiento al año del diagnóstico de datos epidemiológicos, etiológicos, histológicos, clínicos y terapéuticos y el intervalo entre el diagnóstico e inicio del tratamiento, a fin de analizar los factores pronósticos renales y vitales.

HISTOQUÍMICA

Sólo se realizó biopsia renal en 23 (p) porque los 9 (p) restantes presentaban un gran deterioro del estado general o fueron éxitos durante el ingreso. Las biopsias fueron procesadas para microscopía óptica con hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff, plata metenamina y tricrómico de Masson; y para microscopía de fluorescencia con antisueros para la demostración de depósitos de IgA, IgG, IgM, C3, C4, C1q y fibrinógeno.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Nueve biopsias seleccionadas en base a la presencia de por lo menos 4 glomérulos, disponibilidad de material suficiente y ausencia de dificultades técnicas fueron procesadas en fresco para anticuerpos monoclonales (AM) con técnica de avidina-biotina-peroxidasa⁹. Se utilizaron AM contra el antígeno común de los leucocitos (CD18, AM65-5-A5)¹⁰, monocitos-macrófagos (CD14, AM Cris-6)¹¹ (gentileza ambos del Dr. R. Vilella), linfocitos T (CD3, AM Leu-4) (Becton Dickinson, Mountain View, California, USA), subpoblación colaboradora/inductora (CD4, AM Leu-3a), subpoblación citotóxica/supresora (CD8, AM Leu-2a), y molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) (CD54, AM RM-3-A5)¹⁰ (gentileza del Dr. P. Engel). Se utilizaron secciones de amígdala palatina como control positivo, y secciones de cada muestra renal procesadas de la forma descrita con ascitis de mieloma NS1 o PBS, pero sin AM, como control negativo. Las secciones sucesivas de la misma biopsia se analizaron en un microscopio Leitz a 250 aumentos y retícula (0,07 mm²). Los leucocitos identificados simultáneamente con cada AM fueron contados en todos los glomérulos, ya se localizasen en el flóculo y/o en la semiluna epitelial y se determinó el número de leucocitos positivos por glomérulo. Se contó el número de leucocitos intersticiales identificados en 10-20 campos, y se calculó el número de leucocitos por mm² de intersticio. La tinción CD54 positiva en epitelio del túbulo proximal se registró como presente o ausente.

RESULTADOS

Epidemiología

Analizamos retrospectivamente 32 (p), 18 hombres y 14 mujeres, de $52,78 \pm 22$ (media \pm desviación estándar) años de edad (rango 18-84). De los 32 (p), 19 (59,4%) tenían menos de 60 años y la distribución entre sexos era 11 hombres y 8 mujeres. Los 13 restantes (40,6%) tenían más de 60 años y eran 7 hombres y 6 mujeres. El hábito tabáquico era presente en 10 (p) y en sólo 2 se constató el antecedente de exposición a hidrocarburos.

Clínica/Laboratorio

De los 32 (p), 17 (53,1) tenían únicamente afectación renal y los 15 restantes también presentaban clínica pulmonar (46,8%): 6 en forma de hemoptisis y 9 con insuficiencia respiratoria. No se obtuvieron diferencias en cuanto a la edad y aparición de hemorragia pulmonar. La clínica pulmonar mostraba mayor prevalencia en el sexo masculino (10 p) con un 66,67%, respecto al femenino (5 p) con un 33,33%. La presentación clínica de la afectación renal fue en forma de oliguria en 19 (p) (59,4%) y hematuria en los 13 restantes (40,6%). Respecto a la manifestación clínica inicial o primer motivo de consulta (tabla I), la hematuria fue la más prevalente seguida de hemoptisis, insuficiencia cardíaca congestiva, sintomatología urémica y síndrome febril. El 91% de los casos (29 p) tenía diferentes grados de insuficiencia renal en el momento del diagnóstico: 22 (p) presentaban niveles séricos de creatinina \geq a 7 mg/dl y 7 (p) valores inferiores. De todos los pacientes estudiados, 24 precisaron tratamiento sustitutivo renal en las primeras 48 horas del ingreso, que consistió en hemodiálisis en todos los casos. Los valores de Ac anti-MB oscilaron entre 52 y 2.000 UI/mL con una media de $570,69 \pm 486$ UI/mL. Nueve pacientes presentaron además positividad para Ac anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) con especificidad anti-MPO en todos ellos. La técnica

Tabla I. Forma de presentación clínica

Clínica	N.º pacientes	Porcentaje
Hemoptisis	7	21,9%
Hematuria	13	40,6%
ICC	5	15,6%
Sdme. urémico	5	15,6%
Fiebre	2	6,3%

utilizada para la determinación de ANCA fue ELISA (Wielisa®-Kit) con una sensibilidad y especificidad del 100%. El valor medio del intervalo entre la aparición de la sintomatología y el diagnóstico e instauración de tratamiento fue 46,66 días.

Histología

Todos los pacientes presentaron GNRP con proliferación extracapilar superior al 50% del espacio de Bowman en más del 50% de los glomérulos y depósitos lineales de IgG y C3 en los capilares glomerulares. La tabla II recoge las características histológicas y los índices de leucocitos CD18, CD14, CD3, CD4 y CD8 intraglomerulares e intersticiales. El índice intraglomerular de macrófagos (CD14+) fue $12,6 \pm 17$ y de linfocitos T (CD3+) fue $2,3 \pm 2,3$. El índice intersticial de macrófagos fue $301,7 \pm 298,7/\text{mm}^2$ de intersticio y de linfocitos T fue $503,5 \pm 387,2/\text{mm}^2$ de intersticio. Antígenos ICAM-1 fueron identificados en el endotelio vascular, semilunas epiteliales y epitelio del túbulo proximal en los 4 pacientes (nos. 1-4) en los que se aplicó CD54 en la biopsia renal.

Tratamiento

Se aplicaron distintas estrategias terapéuticas (tabla III): ciclofosamida (CFM) y corticoides (Cortic), terapia triple con plasmaféresis (PF) + (CFM) + (Cortic), cuádruple con (CFM) + (Cortic) + inmunoadsorción (IA) con o sin (PF). Sólo 2 pacientes no recibieron tratamiento porque fallecieron a las pocas horas del

Tabla III. Estrategias terapéuticas empleadas y evolución al año del diagnóstico

Tratamiento	N.º pacientes	Supervivencia	Tto. sustitutivo
Cortic. + CFM	6	4 (66,7%)	3 (75%)
Cortic. + CFM + PF	16	14 (87,5%)	11 (78,6%)
Cortic. + CFM + IA ± PF	8	6 (75%)	3 (50%)
Sin tratamiento	2	0 (0%)	-

ingreso antes de haber realizado el diagnóstico. La dosis de corticoides inicial fue de 1 mg/kg/día durante un mínimo de 4 semanas. Todos los pacientes que presentaban hemorragia pulmonar recibieron precisamente bolus de metilprednisolona (0,5-1 g/día durante 3 días). La dosis inicial de CFM fue de 2 mg/kg/día ajustándose la dosis según la edad, recuento de neutrófilos y/o grado de insuficiencia renal. La duración mínima de tratamiento fueron 6 meses.

Evolución/Pronóstico

La supervivencia al año del seguimiento fue del 75% (24 p). De los 8 (p) que fallecieron, uno presentó una sepsis por *Legionella pneumophila*, 4 sufrieron hemorragia pulmonar masiva y 3 fallecieron por patología cardiovascular [cardiopatía isquémica (2 p) e isquemia intestinal (1 p)].

El requerimiento de tratamiento sustitutivo renal al año del seguimiento fue del 80,8% (17 p). Al año del diagnóstico, de los 4 (p) supervivientes que recibieron tratamiento únicamente con corticoides y

Tabla II. Infiltración de leucocitos en las glomerulonefritis por anticuerpos anti-membrana basal glomerular

Paciente	Microscopía óptica				Leucocitos Glomerulares*					Leucocitos Intersticiales**				
	N.º glo	% gloPE	%glo	N.º glo ES > 80%	CD18	CD14	CD3	CD4	CD8	CD18	CD14	CD3	CD4	CD8
1	7	86	14	14	0	0	0	NC	NC	270	NC	150	NC	NC
2	8	50	38	38	130	0	0	0	0	274,53	0	125	215	123
3	10	70	70	30	127	32	2	4	1	564	134	342	234	123
4	5	80	60	20	7,5	50	4	8	2	170	125	432	365	102
5	7	71	43	0	19,25	6,5	4,4	14	9	724	252,6	687	525	150
6	5	100	80	0	8,5	6,5	3,5	6	2,5	388,43	250	686	624,63	311
7	4	100	100	0	10	1,5	0,3	0,1	0,1	400	152,6	185	0	150
8	14	100	93	0	17	10	0,46	3	0,3	600	600	568	765	456
9	13	85	85	0	9	7	6,3	4,3	0,2	874	900	1.356,5	1.125	679
media	8	82,5	65	11	37	12,6	2,3	4,9	1,8	474	301,7	503,5	481,7	261,7
DS	3,5	17	28	15	54	17	2,3	4,5	3	232,6	298,7	387,2	357,5	208

n.º leucocitos/glomérulo. **N.º leucocitos*/mm² intersticio.

glo: glomérulos. PE: proliferación extracapilar. PEC/FC: proliferación extracapilar celular o fibrocelular. ES: esclerosis. DS: desviación estándar. NC: no conocido.

ciclofosfamida, un 75% estaba en programa de hemodiálisis. De los 14 (p) supervivientes al año, que como tratamiento habían recibido plasmaféresis además de los inmunosupresores, un 78,6% precisaba terapia sustitutiva renal. De los 6 (p) vivos al año del diagnóstico que siguieron tratamiento con inmuoadsorción e inmunosupresores (con o sin plasmaféresis) el 50% estaba en programa de hemodiálisis. La demora diagnóstica desde el inicio de los síntomas y el inicio de tratamiento osciló entre 3 semanas y 6 meses con una media de 46,66 días. El pronóstico renal pareció asociarse al grado de insuficiencia renal inicial (tabla IV). Un 71% de los sobrevivientes cuyas cifras de creatinina al diagnóstico eran infecciones a 7 mg/dl, no requerían tratamiento sustitutivo renal al año de evolución. De los sobrevivientes con cifras de creatinina igual o superiores a 7 mg/dl en el momento del diagnóstico, los requerimientos de hemodiálisis al año de seguimiento eran del 82%.

DISCUSIÓN

La enfermedad por Ac anti-MB es relativamente poco frecuente pero con amplia distribución a nivel mundial. Su incidencia es desconocida aunque existen numerosos casos descritos¹²⁻¹⁷. Según el análisis de estudios histológicos renales en España entre 1994 y 1999 publicado recientemente, la incidencia de la glomerulonefritis con proliferación extracapilar (GNRP) es progresivamente menor en los últimos años (< 10%), siendo el tipo III la más frecuente de la GNFP (65,1%) seguido de los tipos II y I con un 20% y 14,6% respectivamente¹⁸. Se considera que es el sustrato patológico del 1-2% de las GNRP^{19,20}. Tiene una incidencia bimodal, con pico en la tercera y entre la sexta y séptima décadas de la vida y ligera prevalencia del sexo masculino²¹, lo que se confirma en nuestra revisión. El 28,1% de los pacientes eran menores de 30 años, el 31,2% tenían entre 30 y 60 años y el 40,7% eran mayores de 60 años. Así, la distribución fue bastante homogénea entre los diferentes grupos de edad, pero con mayor incidencia entre el grupo de pacientes de mayor edad.

Tabla IV. Función renal al año del diagnóstico de la enfermedad

Creatinina	N.º pacientes	HD al año	No HD al año
< 7 mg/dl	7	2 (29%)	5 (71%)
≥ 7 mg/dl	17	14 (82%)	3 (18%)

Se han implicado diversos elementos patogénicos⁷, como exposición a hidrocarburos²²⁻²⁴, agentes infecciosos²⁵, fármacos²⁶, gammapatía monoclonal^{27,28}, mecanismos autoinmunes^{29,30}, enfermedades malignas^{31,32}, e incluso factores inmunogenéticos^{33,34}. En nuestros pacientes no pudimos identificar un claro agente patogénico, salvo dos pacientes que presentaban un antecedente de exposición a hidrocarburos. A pesar que algunos autores reconocen cierta asociación de la enfermedad por Ac anti-MB con el hábito tabáquico, en particular en las formas con hemorragia pulmonar^{8,14,35}, no pudimos constatar este antecedente en nuestros pacientes. La presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) se ha descrito en una tercera parte de los casos de enfermedad por anticuerpos antimembrana basal con una mayor prevalencia de la especificidad antimieloperoxidasa (MPO)³⁶. Algunos autores sugirieron el efecto potencialmente «beneficioso» de la coexistencia de ANCA y AC anti-MB en cuanto a mejor pronóstico comparado con aquellos casos en los que únicamente presentaban positividad para AC anti-MB. En nuestro estudio, de los 9 pacientes que además de presentar AC anti-MB también presentaban ANCA, 5 (p) fallecieron durante el ingreso hospitalario de los cuales 2 (p) por hemorragia pulmonar, otros 2 (p) por patología cardíaca y 1 (p) por isquemia intestinal. De los 4 (p) restantes, 2 (p) requería tratamiento sustitutivo renal al año del diagnóstico y los otros 2 (p) presentaban cierto grado de insuficiencia renal sin requerir diálisis. De la observación de los datos obtenidos en nuestros pacientes, no parece existir una relación «beneficiosa» entre la presencia de ANCA y el pronóstico tanto renal como de supervivencia al año del diagnóstico.

El 53,1% de nuestros pacientes presentó únicamente afectación renal, mientras que el restante 46,8% presentó, además, hemorragia pulmonar (Síndrome de Goodpasture). El motivo de consulta más frecuente fue hematuria (40,6%), seguido de hemoptisis (21,9%). La insuficiencia cardíaca y la sintomatología urémica representaban conjuntamente un 32,25% de los casos. Como caso destacable, dos pacientes (6,25%) consultaron principalmente por un síndrome febril de larga evolución. Uno de nuestros casos ya fue reportado anteriormente, postulando diversos mecanismos de inmunidad celular como causantes de una respuesta inflamatoria con liberación de citocinas responsables de la aparición de fiebre³⁷.

El sustrato clínico-histológico de la afectación renal fue una GNRP tipo I, caracterizada por proliferación extracapilar aguda generalizada y difusa y depósitos inmunes lineales en los capilares glomerulares. Se identificaron leucocitos intraglomerulares,

siendo los macrófagos (CD14) predominantes sobre los linfocitos T (CD3). La infiltración de macrófagos observada en las biopsias que mostraron un mayor porcentaje de semilunas celulares-fibrocelulares apoya la contribución de estos leucocitos a la proliferación extracapilar^{9,38,39}. Se identificaron antígenos ICAM-1 intraglomerulares, en el flóculo y en las semilunas epiteliales, reflejando el daño y/o la activación del endotelio y mesangio, así como la infiltración de leucocitos mononucleares. La presencia intraglomerular de macrófagos en esta enfermedad puede reflejar la respuesta a la liberación de sustancias quimiotácticas durante la activación del sistema del complemento a través de sus receptores para C3a y C5a y del sistema de la coagulación con la formación final de fibrinógeno fibrina, que resulta de la reacción antígeno-anticuerpo anti-MB en los capilares glomerulares. Pero la detección simultánea de linfocitos T, con fenotipo colaborador/inductor, potencialmente productor de linfoquinas⁴⁰, predominante, en las mismas biopsias, que además son las que más celularidad y menos esclerosis tienen en las semilunas sugiere la contribución de la inmunidad mediada por células en la GNRP tipo I. En la GN aguda inducida por anticuerpos anti-MB⁴¹ en animales de experimentación, la afluencia de linfocitos T al glomérulo es seguida por la infiltración intraglomerular de monocitos-macrófagos en respuesta a linfoquinas segregadas *in situ* con actividad inhibitoria de la migración del macrófago. Los macrófagos contribuyen a las semilunas celulares y son los responsables de la proteinuria en la fase autóloga de la enfermedad.

Se identificó intensa infiltración intersticial de leucocitos con AM CD18 dirigido contra la cadena $\beta 2$ de las integrinas leucocitarias de adhesión. Esta observación junto con la presencia predominante de linfocitos T entre la celularidad intersticial y la anormal expresión de ICAM-1 en el epitelio del túbulo proximal sugieren el papel de interacciones celulares de adhesión a nivel túbulo-intersticial en la GNRP por anticuerpos anti-MBG. Estudios *in vitro*⁴² e *in vivo* en modelos animales⁴², han demostrado que las células epiteliales del túbulo son capaces de actuar como células presentadoras de antígeno y que esta función puede inhibirse con AM dirigidos contra ICAM-1.

Antes de la década de los 70, la enfermedad por Ac-anti MB presentaba una elevada mortalidad²¹ y en las primeras series publicadas se acercaba al 100%⁴⁴. Tras la identificación de los anticuerpos como principal agente patogénico de la enfermedad, el objetivo se dirigió a eliminar y evitar la síntesis de los mismos. El recambio plasmático o plasmaféresis a fin de eliminar o reducir los anticuerpos cir-

Tabla V. Relación de la mortalidad de la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal en otras series publicadas

Serie	N.º pacientes	Mortalidad al año
Benoit y cols., (1964)	52	96%
Proskey y cols., (1970)	56	77%
Wilson and Dixon (1973)	53	25%
Bernie y cols. (1977)	26	54%
Teague y cols. (1978)	29	38%
Briggs y cols. (1979)	18	17%
Peters y cols. (1982)	41	24%
Johnson y cols. (1985)	17	6%
Walker y cols. (1985)	22	41%
Savage y cols. (1986)	108	21%
Herody y cols. (1993)	29	7%
Merkel y cols. (1994)	35	11%*

*Seguimiento de 6 meses desde el diagnóstico.

culantes, la inmunosupresión con ciclofosfamida y corticoides para frenar y modular la síntesis de anticuerpos son los principales pilares del tratamiento de la enfermedad por Ac anti-MB. Existen otras estrategias terapéuticas como la inmunoadsorción que permite la extracción selectiva de inmunoglobulinas circulantes, sobre todo del tipo IgG⁴⁵⁻⁴⁷. En nuestros pacientes, la supervivencia al año del diagnóstico fue del 75%, pero un 70,8% precisaba tratamiento sustitutivo renal independientemente de las distintas estrategias practicadas a lo largo del período de revisión d 15 años. De la observación de los datos clínicos, analíticos, histológicos y terapéuticos, que contribuyen a la evolución, sugiere que los principales factores, que infieren en el pronóstico en nuestros pacientes, han sido la presencia de hemorragia pulmonar y el nivel de la creatinina sérica en el momento del diagnóstico apoyando las observaciones (tabla V) de otras series publicadas.

La aplicación histológica de AM a la biopsia renal muestra que leucocitos inmunocompetentes contribuyen a las lesiones proliferativas en la GNRP por Ac anti-MBG. Nuestros resultados apoyan el papel de la inmunidad celular en esta enfermedad en la que se ha venido considerando únicamente la mediación de la inmunidad humoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalluri R, Wilson CB, Webwe M, Gunvar S, Chonko AM, Neilson EG, Hudson BG: Identification of the $\alpha 3$ chain of type IV collagen as the common autoantigen in ant basement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol* 6: 1178-1185, 1995.
2. Goodpasture EW: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med* 158: 863-870, 1919.

3. Staton MC, Tange JD: Goodpasture's syndrome: pulmonary hemorrhage associated with glomerulonephritis. *Aust Ann Med* 7: 132-144, 1958.
4. Lerner RA, Glasscock RJ, Dixon FJ: The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 126: 989-1004, 1967.
5. Wieslander J, Barr JF, Butkowski RJ, Edwards SJ, Bygren P, Heinegard D, Hudson BG: Goodpasture antigen of the glomerular basement membrane: localization to noncollagenous regions of type IV collagen. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 3838-3842, 1984.
6. Weber M, Pullong O, Kohler H: Distribution of Goodpasture antigens within various human basement membranes. *Nephrol Dial Transplant* 5: 87-93, 1990.
7. Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 11: 449-464, 1988.
8. Wilson CB: Goodpasture syndrome and other anti-basement membrane antibody diseases. En: Robert R. Rich: *Clinical Immunology. Principles and Practice*. Mosby pp. 1185-1191, 1996.
9. Arrizabalaga P, Darnell A, Mirapeix E, Torras A, Revert L: Análisis de la infiltración intraglomerular de leucocitos y actividad de la lesión glomerular en las glomerulonefritis proliferativas. *Nefrología* 15: 34-41, 1995.
10. Engel P, Serra C, Acevedo G, Vilella R, Gallart T: Involvement of CD18 and CD54 in the mixed lymphocyte reaction to leukemic CD5+ BH lymphocytes. *Immunology* 11: 21-31, 1992.
11. Bernstein ID, Self S: Joint report of the myeloid section of the Second International Workshop on human leucocyte differentiation antigens. En: Reinherz EL, Haynes BF, Nadler LM, Bernstein ID (eds.). *Leucocyte Typing II*. New York: Springer-Verlag 1-25, 1986.
12. Teague CA, Doak PB, Simpson IA, Rainer SP, Herdson PB: Goodpasture's syndrome: an analysis of 29 cases. *Kidney Int* 13: 492-504, 1978.
13. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM: Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J* 292: 301-304, 1986.
14. Herody M, Bobrie G, Gourin C, Grünfeld JP, Noel LH: Anti-GBM disease: predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Nephrol* 40, 5: 249-255, 1993.
15. Merkel F, Pulling O, Marx M, Netzer KO, Weber M: Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-BM-Ab)-mediated disease: report of 35 cases. *Nephrol Dial Transplant* 9: 372-376, 1994.
16. Kelly PT, Haponik EF: Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances. *Medicine* 73 (4): 171-185, 1994.
17. Conlon PJ, Walshe JJ, Daly C, Carmody M, Keogh B, Donohoe J, O'Neill S: Antiglomerular basement membrane disease: the long-term pulmonary outcome. *Am J Kidney Dis* 233 (6): 794-796, 1994.
18. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R: Frequency of renal pathology in Spain 1994-1999. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1594-1602, 2002.
19. Wilson CB, Dixon FJ: Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 3: 74-89, 1973.
20. Rees AJ, Lockwood CM: Antiglomerular basement membrane antibody-mediated nephritis. En: Schrier RW, Gottschalk CW (eds.). *Diseases of the kidney*. Boston: Little, Brown 2091-2126, 1988.
21. Turner AN, Rees AJ: Anti-glomerular basement membrane disease. En: Pusey CD, Rees AJ: *Rapidly progressive glomerulonephritis*. Oxford University Press. pp. 108-124, 1997.
22. Churchill DN, Fine A, Gault MH: Association between hydrocarbon exposure and glomerulonephritis. An Appraisal of the evidence. *Nephron* 33: 169-172, 1983.
23. Ravnskov U, Lundstrom S, Norden A: Hydrocarbon exposure in glomerulonephritis: evidence from patients' occupations. *Lancet* 2: 1214-1216, 1983.
24. Daniell WE, Rosenstock L, Couser WG: Occupational solvent exposure and glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *JAMA* 259 (15): 2280-2283, 1988.
25. Wilson CB, Smith RC: Goodpasture's syndrome associated with influenza A₂ virus infection. *Ann Intern Med* 76: 91-94, 1972.
26. Sadjadi SA, Seeling MS, Berger AR, Milstoc M: Rapidly progressive glomerulonephritis in a patients with rheumatoid arthritis during treatment with high dosage D-penicillamine. *Am J Nephrol* 5: 212-216, 1985.
27. Meyrier A, Simon P, Mignon F, Striker L, Ramée MP: Rapidly progressive («crecentic») glomerulonephritis and monoclonal gammopathies. *Nephron* 38: 156-162, 1984.
28. Kebler R, Kithier K, McDonald FD, Cadnapaphornchai P: Rapidly progressive glomerulonephritis and monoclonal gammopathy. *Am J Med* 78: 133-138, 1985.
29. Pasternack A, Tornroth T, Linder E: Evidence of both anti-GBM and immune complex mediated pathogenesis in the initial phase of Goodpasture's syndrome. *Clin Nephrol* 9: 77-85, 1978.
30. Serra A, Cameron JS, Turner DR, Hartley B, Ogg CS, Neild GH, Williams DG, Taube D, Brown CB, Hicks JA: Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med* 210: 181-207, 1984.
31. Petzel RA, Brown DC, Staley NA, McMillan JJ, Sibley RK, Kjellstrand CM: Crescentic glomerulonephritis and renal failure associated with malignant lymphoma. *Am J Clin Pathol* 71: 728-732, 1979.
32. Biava CG, Gonwa TA, Naughton JL, Hopper J Jr: Crescentic glomerulonephritis associated with nonrenal malignancies. *Am J Nephrol* 4: 208-214, 1984.
33. Rees AJ, Peters DK, Amos N, Welsh KI, Batchelor JR: The influence of HLA-linked genes on the severity of anti-GBM antibody-mediated nephritis. *Kidney Int* 26: 444-450, 1984.
34. Muller GA, Gebhardt M, Kompf Baldwin WM, Ziegenhagen D, Bohle A: Association between rapidly progressive glomerulonephritis and the properdin factor Bf and different HLA-D region products. *Kidney Int* 25: 115-118, 1984.
35. Donaghy M, Rees AJ: Cigarette smoking and lung hemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 2: 1390-1392, 1983.
36. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodríguez R, López-Soto A, Ingelmo M, Revert I: Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 36 (3): 107-113, 1991.
37. Saurina A, Ara J, Mirapeix E, Coll E, Vera M, Darnell A: Enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal ¿una nueva enfermedad causante de fiebre de origen desconocido? *Nefrología* XX (1): 79-82, 2000.
38. Li HL, Hancock WW, Dowling JP, Atkins RC: Activated intraglomerular mononuclear cells in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 39: 793-798, 1991.
39. Arrizabalaga P, Sans A, Torras A, Darnell A, Revert L: Monoclonal antibody analysis of crescentic membranous glomerulonephropathy. *Am J Nephrol* 18: 77-82, 1998.
40. Reinherz EL, Acuto O, Fabbri N, Bensussan A, Milanese C, Royer HD, Mener SC, Schlossman SF: Clonotypic surface structure on human T lymphocytes: functional and biochemical analysis of the antigen receptor complex. *Immunol Rev* 81: 95-129, 1984.

A. SAURINA y cols.

41. Tipping PG, Neale TJ, Holdsworth SR: T lymphocyte in antibody-induced experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 27: 530-537, 1985.
42. Schulz H, Karau A, Filsinger S: Tubular epithelial cells as accessory cells for superantigen-induced T cell activation. *Exp Nephrol* 6: 67-73, 1998.
43. Adler S, Brady HR: Cell adhesion molecules and the glomerulopathies. *Am J Med* 107: 371-386, 1999.
44. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH: Goodpasture's syndrome. A clinicopathologic entity. *Am J Med* 37: 424-444, 1964.
45. Bygren P, Freiburghaus C, Lindholm T, Simonsen O, Thysell H, Wieslander J: Goodpasture's syndrome treated with staphylococcal protein A immunoadsorption. *Lancet* 2: 1295-1296, 1985.
46. Moreso F, Poveda R, Gil-Vernet S, Carreras L, García-Osuna R, Griñó JM, Alsina A: Inmunoadsorción terapéutica en la enfermedad de Goodpasture. *Med Clin (Barc)* 105: 59-61, 1995.
47. Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Hörl W, Druml W: Immunoadsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis* 36 (2): 392-395, 2000.