

Síndrome de Goodpasture atípico como reto diagnóstico

Arredondo-Ruiz P¹, González-Galván LM¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena A¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA¹, Alonso-Martínez D², Flores-Rivera O³, Peña-Pérez CA⁴, Bonilla-Castro C⁵

Resumen

La enfermedad de Goodpasture es una entidad clínica con una base fisiopatológica inmunológica como punto de partida, en la que la unión al dominio terminal NC1 afecta principalmente en la zona glomerular y pulmonar, con lo que su diagnóstico está orientado hacia estas insuficiencias orgánicas; su incidencia varía de 0.5 a 1 casos por millón de habitantes, por lo que se considera una enfermedad poco frecuente y de mortalidad elevada debido a las complicaciones derivadas del mecanismo inmunológico. La manifestación pulmonar de manera aislada representa un porcentaje aún menor; la hemoptisis es, incluso en 66% de los casos, la forma más frecuente de expresión clínica. El pronóstico de estos pacientes se asocia con la forma de manifestación de la enfermedad y la calidad en la atención recibida. El diagnóstico definitivo se realiza mediante toma de biopsia; sin embargo, la existencia de anticuerpos anti-MBG (antimembrana basal glomerular) mediante la prueba ELISA puede manejarse en el diagnóstico con buena sensibilidad.

PALABRAS CLAVE: hemoptisis, anti-MBG, síndrome de Goodpasture, hemorragia alveolar.

Med Int Méx. 2017 January;33(1):116-120.

Atypical Goodpasture syndrome as diagnostic challenge.

Arredondo-Ruiz P¹, González-Galván LM¹, Chac-Lezama G¹, Molina-Villena A¹, Sáenz-Castro M¹, Pérez-García JA¹, Alonso-Martínez D², Flores-Rivera O³, Peña-Pérez CA⁴, Bonilla-Castro C⁵

Abstract

Goodpasture's disease is a clinical entity with an immunological pathophysiological basis, where the union to terminal NC1 domain mainly affects glomerular and lungs; thus, its diagnosis is oriented to such organ failure; its incidence varies from 0.5 to 1 cases per million population, for this reason it is considered a rare disease with high mortality due to complications from immune mechanism. Isolated lung presentation accounts for an even fewer percentage; in two thirds of cases hemoptysis is the most common clinical expression of the disease. Prognosis of these patients is associated to the presentation of the disease and the quality of care provided during the same. The definitive diagnosis is made by biopsy; however, the presence of anti-GBM antibodies (glomerular basement membrane) by ELISA can be handled in the diagnosis with good sensitivity.

KEYWORDS: hemoptisis; anti-GBM; Goodpasture syndrome; alveolar bleeding

¹ Residente de Medicina Interna.

² Jefe de residentes del Área Médica y médico adscrito, servicio de Medicina Interna.

³ Médico adscrito, servicio de Medicina Interna.

⁴ Jefe del curso de Medicina Interna.

⁵ Internista adscrito al servicio de Neumología.

Hospital General Naval de Alta Especialidad, Ciudad de México.

Recibido: 13 de abril 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dr. Pedro Arredondo Ruiz
dr.arredondoruiz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Arredondo-Ruiz P, González-Galván LM, Chac-Lezama G, Molina-Villena A y col. Síndrome de Goodpasture atípico como reto diagnóstico. Med Int Méx. 2017 ene;33(1):116-120.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 87 años de edad con antecedentes crónico-degenerativos de hipertensión arterial sistémica de 14 años de diagnóstico, tabaquismo activo por 30 años, con índice tabáquico de 30, actualmente suspendido, ingesta de bebidas alcohólicas de manera ocasional actualmente suspendida desde hacía seis años; referido del Hospital Regional Militar de Irapuato con cuadro de hemoptisis de 10 días de evolución tratado como cuadro de neumonía adquirida en la comunidad. A su ingreso reportó signos vitales de: frecuencia cardíaca 127 lpm, 21 rpm, presión arterial 146/56 mmHg y saturación de 98% con puntas nasales, pálido, neurológicamente íntegro, con disnea, restos hemáticos en la mucosa bucal y expectoración sanguinolenta de tejido de consistencia blanda, compatible con tejido bronquial, por lo que se tomó muestra y se envió a citología y Gram para su estudio, con estertores crepitantes bibasales, abdomen sin alteraciones, extremidades íntegras y con fuerza conservada. Los estudios de laboratorio al ingreso reportaron: leucocitos totales 6.0 cel/mm³, linfocitos absolutos 0.90, monocitos absolutos 0.80, neutrófilos absolutos 4.20, hemoglobina 4.20 g/dL, hematócrito 13.90%, plaquetas 200,000 cel/mm³, VCM 90.90, CMH 27.40 CCMH 30.20, creatinina 1.27 mg/dL, BUN 40.77 mg/dL; pruebas de coagulación, INR 1.54, TP 19.60, TTP 25.40; electrolitos: Ca 8.70, Cl 116.40, K 4.29, examen general de orina de aspecto transparente, color amarillo claro, pH 7, densidad de 1.007, nitritos negativos, glucosa negativa, microproteínas negativas, hemoglobina huellas, bilirrubinas negativas, leucocitos 1-3 cel/campo, eritrocitos 2-3 cel/campo. Se le realizó telerradiografía de tórax a su ingreso (Figura 1), en la que se apreció un infiltrado reticular distribuido en la periferia del parénquima pulmonar, sin datos de consolidación en algún segmento.

Ingresó a terapia intensiva por tener hemoptisis masiva y para estar bajo vigilancia y soporte hemodinámico. En el reporte del cultivo de tejido



Figura 1. Telerradiografía de tórax al ingreso hospitalario.

bronquial se encontraron cocos grampositivos, 10% de mononucleares y 90% polimorfonucleares; el reporte de las baciloscopias seriadas fue negativo para bacterias ácido-alcohol resistentes.

También se le realizó tomografía de tórax que reportó un patrón de densidad heterogénea con imágenes hipodensas de la pared delgada, localizadas en su mayor parte en la fisura oblicua del pulmón izquierdo y características similares en el segmento basal posterior izquierdo, patrón de vidrio despulido en el segmento basal posterior, superior y apicoposterior del pulmón izquierdo y superior del pulmón derecho (Figura 2).

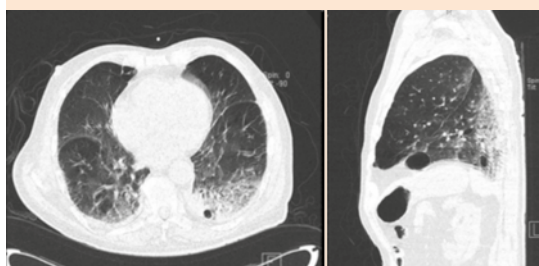


Figura 2. Tomografía de tórax.

Durante su abordaje se le realizó broncoscopia diagnóstica, en la que se identificó anatomía bronquial normal, abundantes secreciones hemáticas de predominio lobar inferior, sin sitio macroscópico de sangrado y sin lesiones endobronquiales. El diagnóstico fue hemorragia alveolar (Figura 3).

El lavado bronquial que se le realizó reportó características de abundantes acumulaciones de células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos y macrófagos con hemosiderina); además de grupos de células epiteliales respiratorias, con alteraciones inflamatorias, sin displasia ni células malignas, con microorganismos cocoides.

Se solicitaron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena, anticardiolipina IgG IgM, anticoagulante lúpico y anti-MBG, con resultado positivo para anticuerpo anti-MBG mediante el método de radioinmunoensayo. Con este panorama se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona en tres dosis de 500 mg y continuar con prednisona vía oral, con lo que se mantuvo hasta los controles posteriores; el paciente tuvo evolución favorable y mantuvo estabilidad hasta su egreso, de acuerdo con la telerradiografía de tórax realizada antes de su egreso (Figura 4).

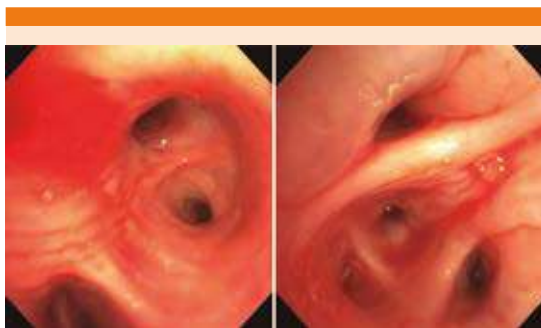


Figura 3. Broncoscopia diagnóstica.

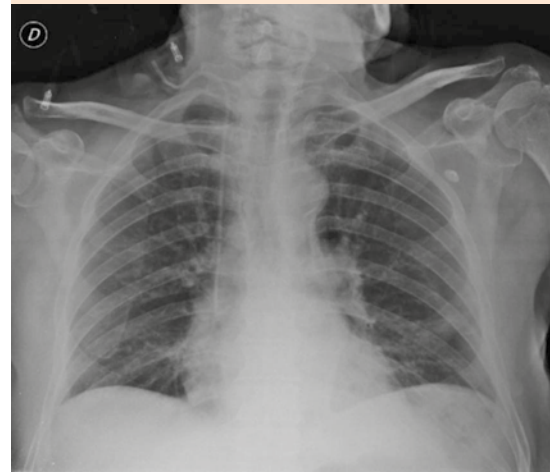


Figura 4. Telerradiografía de tórax antes del egreso del paciente.

DISCUSIÓN

Descrita desde 1919 por el Dr. Ernest Goodpasture como glomerulonefritis rápidamente progresiva, asociada con hemorragia alveolar en un paciente de 18 años con diagnóstico de influenza, fue en 1958 cuando se acuñó su nombre actual, síndrome de Goodpasture, para describir una enfermedad con afección renal, mediante el desarrollo de glomerulonefritis asociada con hemorragia de origen pulmonar.¹

Epidemiología

La incidencia del síndrome de Goodpasture es de 0.5 a 1 caso por millón de habitantes,² por lo que se considera una enfermedad poco frecuente y con alta mortalidad debido a las características clínicas típicas de su manifestación, con ligera predisposición hacia el género femenino; la glomerulonefritis rápidamente progresiva o el sangrado pulmonar son las principales manifestaciones de la enfermedad, que provoca daño parenquimatoso pulmonar irreversible e insuficiencia renal terminal, con

lo que se alcanza mortalidad de incluso 80% en seis meses.²

Afecta a hombres jóvenes, de 18 a 35 años de edad, en 60 a 80% y su manifestación clínica en pacientes de edad mayor³ tiende a limitarse a la forma renal, la pulmonar aislada es poco frecuente; tiene como factores de exposición el tabaquismo y los solventes.⁴ Está relacionado un pico de expresión alrededor de los 30 años de edad en pacientes masculinos con hemorragia alveolar con incremento alrededor de los 60 años, con manifestación en mujeres con glomerulonefritis aislada.⁵

Fisiopatología

Es una enfermedad de tipo autoinmunitario, con anticuerpos anti-MBG (membrana basal glomerular) dirigidos contra el dominio N-terminal (NC1) en la subunidad $\alpha 3$ del colágeno tipo IV, que se ha asociado con lesión renal progresiva. Se identifican dos epítopes (EA y EB), que son los sitios de unión del anticuerpo anti-MBG que se exponen luego de la disociación de las cadenas de NC1; el último factor determinante para la exposición se desconoce, aunque se cuenta con la teoría multifactorial, desde el ámbito congénito hasta el factor transcripcional.⁶ Tres subunidades, llamadas cadenas alfa ($\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$) forman un monómero y se unen al dominio NC1 mediante puentes de disulfuro y forman hexámeros; el objetivo de los anticuerpos de la enfermedad son el dominio terminal NC1 y la subunidad $\alpha 3$.⁷

Existe una asociación positiva entre la manifestación de síndrome de Goodpasture y la expresión de HLA-DR15, DRB*03 y DRB*04; asimismo, una baja frecuencia en la expresión de DRB1*01 y DRB*07 está estrechamente asociada y en menor proporción al alelo DRB*1502; también existe relación entre la enfermedad anti-MBG y HLA-DRB*1501, que aparece en una tercera parte de los pacientes de raza blanca.⁸

Se ha observado que la existencia del receptor de IgG (Fc γ R) juega un papel importante en la aparición y el pronóstico de la enfermedad debido a que la expresión de esta molécula se relaciona con el depósito de los autoanticuerpos circulantes en la zona renal, lo que ocasiona el daño directo y desencadena la activación del complemento mediante las proteínas de plasma C1q, C1r, C1s y C9, factor B, factor D y properdinas, sobre todo en la zona renal.²

El término síndrome de Goodpasture se ha reservado para la manifestación clínica de hemorragia alveolar asociada con aparición de glomerulonefritis; todo esto con la existencia de anticuerpos circulantes anti-MBG; sin embargo, en ausencia de estas características podemos referir a los pacientes como portadores de anticuerpos anti-MBG, independientemente de la manifestación clínica.⁷

La hemorragia alveolar afecta incluso a 66% de los pacientes; sin embargo, ocurren casos de manera aislada con daño renal, caracterizado por incremento al doble de la función renal en un periodo de tres meses, que se asocia con edad avanzada; la manifestación pulmonar está relacionada con efectos detonantes de tipo irritativos, como el tabaquismo y es más frecuente en pacientes jóvenes y de muy baja frecuencia en pacientes sin exposición activa a algún agente.^{2,3}

De 60 a 80% de los pacientes tiene manifestaciones pulmonares-renales, 20 a 40% de tipo renal y menos de 10% de tipo pulmonar.⁸

La hemoptisis es el síntoma principal de la manifestación pulmonar y la disnea es otro de los datos referidos, que llegan a complicarse con hemorragia pulmonar masiva e insuficiencia respiratoria. En la zona genitourinaria se manifiesta con afección renal, disuria, hematuria, proteinuria, edema de los miembros pélvicos y torácicos, hipertensión y dolor en la fosa renal, aunque la uremia es el desenlace de la enfermedad.⁸

El diagnóstico se realiza mediante la identificación de anticuerpos anti-MBG en sangre periférica por técnica de inmunoensayo, con sensibilidad mayor a 95%, aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia del riñón, donde se encontrará glomerulonefritis proliferativa focal, que puede evolucionar a necrosis e inflamación intersticial severa con depósitos de IgA en microscopia de inmunofluorescencia, pero este tipo de abordaje no siempre es factible.⁸

Los pacientes con enfermedad anti-MBG y afectación pulmonar predominante son poco comunes; sin embargo, la patogénesis de esta manifestación, a pesar de todos los modelos comentados, no se comprende aún.⁹ Algunos de estos pacientes pueden tener enfermedad renal clínicamente oculta que permanece sin caracterizarse. Se ha sugerido que la enfermedad pulmonar puede preceder las manifestaciones renales en estos pacientes y que el tratamiento agresivo temprano puede atenuar, lógicamente, el daño renal.¹⁰⁻¹²

Debido al gran índice de mortalidad que representa, esta enfermedad debe ser tomada en cuenta como diagnóstico diferencial en el abordaje de un paciente con hemoptisis.

CONCLUSIÓN

La sospecha clínica del síndrome de Goodpasture y su manifestación atípica requiere un diagnóstico oportuno debido a su alto índice de mortalidad, por lo que es necesario conocer sus diferentes manifestaciones clínicas. Aunque su prevalencia es mayor en pacientes jóvenes, deberá considerarse un alto índice de sospecha

en pacientes adultos mayores ante el abordaje de un paciente con hemoptisis.

REFERENCIAS

1. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australas Ann Med* 1958;7:132-144.
2. Zhou XJ, Lv JC, Zhao MH, Zhang H. Advances in the genetics of anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Nephrol* 2010;32:482-490.
3. Otero-Otero RR, Moragues-Moorman JR, Ávila-Orozco E y col. Síndrome de Goodpasture: un enfoque pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2006;65:178-185.
4. Ang C, Savage J, Dawborn J, Miach P, et al. Anti-glomerular basement membrane (GBM)-antibody-mediated disease with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:935-939.
5. Alenazi FQ, Salem ML, Alenazi FA, Wyze RK. Cellular and molecular aspects of Goodpasture syndrome. *Iran J Kidney Dis* 2012;6:1-8.
6. Vanacore RM, Friedman DB, Ham AJ, Sundaramoorthy M, Hudson BG. Identification of S-hydroxylysyl-methionine as the covalent cross-link of the noncollagenous (NC1) hexamer of the alpha1alpha1alpha2 collagen IV network: a role for the post-translational modification of lysine 211 to hydroxylysine 211 in hexamer assembly. *J Biol Chem* 2005;280:29300-29310.
7. Salvarriño R, Noboa O, Cervera R. Anti-glomerular basement membrane antibodies. *Isr Med Assoc J* 2014;727-732.
8. Greco A, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev* 2014; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.006>.
9. Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:181-193.
10. Cui Z, Zhao MH. Advances in human anti-glomerular basement membrane disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:697-705.
11. Dammaco F, Battaglia S, Gesualdo L, et al. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;12:1101-1108.
12. Cui Z, Zhao MH, Singh AK, Wang HY. Anti-glomerular basement membrane disease with normal renal function. *Kidney Int* 2007;72:1403-1408.