

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

12

SÍNDROME DE GOODPASTURE

Capítulo
12

SÍNDROME DE GOODPASTURE

SÍNDROME DE GOODPASTURE

Dr Cesar A Restrepo Valencia.
Internista Nefrólogo, Profesor Asociado
Universidad de Caldas

DEFINICIÓN:

Esta entidad forma parte de los síndromes pulmón-riñón caracterizados por la presencia simultánea de manifestaciones clínicas y de laboratorio compatibles con anormalidades en la función pulmonar y renal (tabla 1). La asociación glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar configura el Síndrome de Goodpasture. Cuando se demuestra que es causada por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Ac AntiMBG) contra cualquier componente de la membrana basal glomerular pasa a llamarse Enfermedad Anti-Membrana basal glomerular, pero si el antígeno hacia el cual esta dirigido la respuesta inmune es el antígeno de Goodpasture se acepta el nombre de enfermedad de Goodpasture, la que en ocasiones solo afecta los riñones dando lugar a glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Tabla 1

SÍNDROMES PULMON RIÑÓN CLASIFICACION POR MECANISMO PATOGENETICO
A- ASOCIADO A ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR: Síndrome de Goodpasture (Anticuerpo a colágeno tipo alfa 3), Síndrome de Alport postrasplante renal con enfermedad por Anticuerpos anti-MBG (a colágeno tipo alfa 5)
B- VASCULITIS SISTEMICA ANCA POSTIVAS: Granulomatosis con Poliangeitis (Wegener), Poli-angitis Microscopica, Síndrome de Churg Strauss, Otras vasculitis
C- VASCULITIS ANCA POSITIVA ASOCIADA A MEDICAMENTOS: Propiltiuracilo, D-penicilamina, Hidralazina, Alopurinol, Sulfasalazina, Carbimazol, Fenitoina
D- SÍNDROME PULMON RIÑÓN ANCA POSITIVO SIN VASCULITIS SISTEMICA: Síndrome pulmón riñón Idiopático, capilaritis pulmonar y glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune
E- SÍNDROME PULMON RIÑÓN CON ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL POSITIVOS Y ANCA POSITIVOS
F- VASCULITIS SISTEMICA ANCA NEGATIVAS Purpura de Henoch Schonlein, Crioglobulinemia Mixta, Enfermedad de Behcet, Nefropatía por IgA
G- EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES (MEDIADAS POR COMPLEJOS INMUNES O ANCA): Lupus eritematoso sistémico, Esclerosis sistémica, polimiositis, artritis reumatoidea, enfermedad mixta del tejido conectivo
H- ASOCIADO A MICROANGIOPATIAS TROMBOTICAS: Síndrome antifosfolípido, Purpura trombocitopenica trombótica, Síndrome Hemolítico Uremico
I- OTRAS MECANISMOS (COMPLEJOS INMUNES, EMBOLIA): Infecciones virales (Hantavirus), bacterianas (endocarditis bacteriana), embolia pulmonar y renal, concomitante falla cardiaca y renal, estenosis mitral, diátesis hemorrágica, hemosiderosis idiopática

PATOGENESIS:

El blanco principal para los anticuerpos antimembrana basal (que son en su mayoría del tipo IgG y muy ocasionalmente del tipo IgM e IgA) es el dominio carboxi-terminal no colágeno (NC1) de la cadena alfa 3 del colágeno tipo 4 (antígeno de Goodpasture), aunque raramente se han detectado anticuerpos dirigidos contra otras cadenas como se observa en el síndrome de Goodpasture de aparición en el postrasplante renal de pacientes con síndrome de Alport, en quienes pueden dirigirse a la cadena alfa 5. Es indudable que en la génesis de los anticuerpos antimembrana basal participan células T autoreactivas y células B activas productoras de anticuerpos, no es claro a la fecha el porque la tolerancia a estos antígenos nativos se altera. El hecho de que se haya encontrado un compromiso limitado de órganos blancos

principalmente glomérulos y alveolos está directamente relacionado con la distribución de la cadena alfa 3, la cual se expresa en forma más significativa a nivel de las membranas glomerulares y alveolares. Es importante también anotar que en condiciones normales los anticuerpos circulantes antimembrana basal glomerular no alcanzan la membrana alveolar, por lo tanto se sugiere que la presencia de insultos pulmonares previos (inhalación de humo de cigarrillo, inhalación de vapores de hidrocarburos, infecciones, traumas) son factores que colaboran en la aparición del daño pulmonar. El síndrome de Goodpasture es una entidad rara y se ha reportado que se presenta anualmente un caso por millón de habitantes y principalmente en los meses de invierno. Se sugiere que puede existir susceptibilidad genética a la enfermedad debido a que se ha detectado que es más común en pacientes que portan el HLA DR15 y el DR 4.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

A nivel renal la manifestación clásica corresponde a un síndrome nefrítico que toma un curso rápidamente progresivo con deterioro en la función renal en el curso de días a pocas semanas. Clínicamente se observa edemas, oliguria y la hematuria macroscópica es poco frecuente; el compromiso pulmonar básicamente corresponde a una hemorragia alveolar y por lo tanto las manifestaciones clínicas incluyen la presencia de disnea, tos y hemoptisis.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO E IMAGENOLÓGICO:

En la radiografía de tórax se observan infiltrados alveolares difusos. Hay elevación progresiva de azoados y el sedimento urinario es telescopado (con presencia de hematíes, leucocitos, cilindros hemáticos, leucocitarios y granulosis). Puede presentarse proteinuria pero generalmente en rango no nefrótico. A nivel serológico se detectan anticuerpos anti-membrana basal glomerular por diversos métodos y el más confiable parece ser el ELISA. La inmunofluorescencia indirecta, técnica que consiste en la incubación de suero del paciente afectado con muestras de tejido renal normal, y posterior tinción utilizando anticuerpos de tipo IgG marcados con fluoresceína contra inmunoglobulina G, nos puede confirmar los depósitos de anticuerpos patológicos de anti membrana basal glomerular que circulan en la sangre de pacientes sospechosos. Se ha sugerido que los pacientes también pueden ser valorados para detectar anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) debido a que entre el 10 y el 38% de los pacientes se puede observar un cuadro mixto con presencia de anticuerpos anti membrana basal y ANCAS positivo, lo cual podría dar lugar a cambios en el tratamiento.

La biopsia renal constituye el procedimiento de elección para poder diagnosticar el síndrome, puesto que permite detectar por microscopía de luz la presencia de proliferación celular principalmente extra capilar (hallazgo

habitualmente conocido con el nombre de media luna celular), y por microscopía de inmunofluorescencia la presencia de depósitos lineales de IgG a lo largo de todos los capilares glomerulares. En pocas ocasiones se han reportado depósitos lineales de IgM e IgA. Los hallazgos pulmonares son menos específicos, puesto que los depósitos de inmunoglobulinas son frecuentemente en parches y pueden ser pasados por alto. Los más habituales es observar inflamación moderada, crónica y macrófagos cargados de hemosiderina.

PRONÓSTICO:

Son indicadores de mal pronóstico renal los siguientes: presencia de oliguria y anuria, altos niveles de creatinina sérica al momento del diagnóstico, necesidad de requerir terapia dialítica, inicio tardío de las terapias recomendadas y biopsia renal en la cual se encuentre que el 100% de los glomérulos están afectados con presencia de proliferación extra capilar y la presencia de media lunas fibrosas en un alto porcentaje de glomérulos.

Sin tratamiento la mayoría de los pacientes fallecen a corto plazo principalmente por la severa hemorragia pulmonar que se genera.

TRATAMIENTO:

Está dirigido hacia: 1. disminuir los niveles circulantes de anticuerpos anti membrana basal glomerular, 2. Disminuir la presencia de mediadores inflamatorios como el complemento, y 3. Disminuir la producción de anticuerpos.

Para los primeros dos objetivos el tratamiento de elección es la plasmaferesis. Gracias a este procedimiento se logra remover anticuerpos circulantes contra la membrana basal y mediadores inflamatorios. Se recomienda la remoción de 2 volúmenes plasmáticos diarios por alrededor de 2 a 3 semanas y restitución del plasma filtrado con albúmina al 5%. Se ha sugerido que en pacientes con hemorragia pulmonar o en quienes se les haya practicado una biopsia renal reciente, el último litro de restitución sea con plasma fresco con el fin de restituir factores de la coagulación que se pierden durante la plasmaferesis. Los pacientes deben ser evaluados por clínica y laboratorio, con el fin de determinar si hay recuperación en la función renal y desaparece la hemoptisis; un curso de 3 semanas parece ser suficiente para lograr obtener una mejoría clínica importante. La ausencia de detección de anticuerpos anti membrana basal glomerular puede ser utilizada como parámetro para suspender las plasmaferesis.

El tercer objetivo terapéutico que es disminuir la producción de anticuerpos, se puede lograr con la administración de terapia inmunosupresora y lo recomendado es la utilización de Metilprednisolona en pulsos de 30mg/kg/día para un máximo de 1000 mg diarios administrados en forma intravenosa en 20 minutos por

3 dosis , continuando con prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día. Entre los citostaticos recomendados el ideal es la ciclofosfamida a dosis de 1 – 2 mg/kg vía oral. En algunos pacientes que no toleren la vía oral es necesario utilizar la ruta parenteral. El tiempo que se debe sostener la inmunosupresión no está claramente establecido pero se sugiere utilizar dosis altas durante los primeros tres meses y posteriormente hacer una reducción lenta de las dosis de Prednisona, y sustituir la ciclofosfamida a los 3 meses (debido a su alto perfil de toxicidad) por Azatioprina a dosis de 1 mg/kg/día hasta completar 9 meses de terapia. Recaídas post-suspension de la

inmunosupresión son poco comunes. En pacientes que presentan factores ambientales que puede favorecer la recurrencia de la enfermedad como el ser fumador, e inhalar hidrocarburos, es conveniente que suspendan el cigarrillo y que sean trasladados a un área de trabajo diferente. Durante el periodo en el cual el paciente reciba altas dosis de inmunosupresores es ideal que se le administre profilaxis contra infecciones bacterianas con Trimetoprin Sulfa y para infecciones micóticas con Fluconazol o Nistatina, además se debe de proteger la mucosa gástrica con Ranitidina u Omeprazol para evitar el riesgo de sangrado digestivo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- **OOI J D, HOLDSWORTH S R, KITCHING A R.;** *Advances in the pathogenesis of Goodpasture's disease: From epitopes to autoantibodies to effector T cells.* *J Autoimmun* 2008; 31: 295-300.
- 2- **BORZA D B, NEILSON E G, HUDSON B G.;** *Pathogenesis of Goodpasture Syndrome: A Molecular Perspective.* *Sem Nephrology* 2003; 23: 522-531.
- 3- **PEDCHENKO V, BONDAR O, FOGO A B, ET AL.;** *Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GMB nephritis.* *N Engl J Med* 2010; 363: 343-354.
- 4- **RESTREPO C A.;** *Goodpasture's syndrome due to IgA in a patient with clinical diagnosis of Henoch Schonlein purpura.* *Acta Med Colomb* 2005; 30: 285-288.
- 5- **RESTREPO C A, MARQUEZ E, SANZ M F.;** *Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna.* *Acta Med Colomb* 2009; 34: 23-32.