El síndrome de Goodpasture

M. Morlans, J. Cuevas, M. C. Cantarell *

Resumen

Se revisa la utilización del concepto «síndrome de Goodpasture» a lo largo de las publicaciones médicas. De ser un síndrome clínico constituido por la asociación de hemorragia pulmonar difusa e insuficiencia renal rápidamente progresiva como expresión de una glomerulonefritis proliferativa extracapilar, pasa a ser síndrome de enfermedad por anticuerpos antímembrana basal. La descripción de casos aislados de lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia mixta esencial, vasculitis por hipersensibilidad y granulomatosis de Wegener que debutan de forma similar y tienen un mecanismo etiopatogénico distinto, aconsejan la recuperación del significado primitivo del síndrome revisado, desvinculándose de su utilización exclusiva como síndrome de enfermedad por anticuerpos antímembrana basal.

Goodpasture's syndrome

The use of the «Goodpasture's syndrome» concept throughout the medical publications is revised. From being a clinical syndrome made up of the association of diffuse pulmonary hemorrhage and rapidly progressive renal insufficiency as expression of a proliferative extracapillary glomerulonephritis it becomes synonymous with disease from basal antímembrana antibodies. The description of isolated cases of systemic lupus erythematosus, essential mixed cryoglobulinemia, vasculitis due to hypersensitivity and Wegener granulomatosis which debut in similar form and have distinct etiopathogenic mechanism, advise the recuperation of the primitive meaning of the revised syndrome, separating it of its exclusive use as synonymous with disease from basal antímembrana antibodies.

La denominación de síndrome de Goodpasture fue utilizada por vez primera en la literatura médica por Stanton y Tange en 1958, al publicar los hallazgos histológicos en un grupo de pacientes que cursaron con hemorragia pulmonar y glomerulonefritis y en los que existía evidencia de vasculitis necrotizante sistémica (1). Utilizaron el nombre de este autor pensando que había sido el primero en describir dicha asocia-

* Servicio de Nefrología. Hospital General C. S. Vall d’Hebron. Barcelona.
La primera evidencia de un mecanismo inmunológico causal diferente fue planteada por Martínez y Kohler en 1971 (17), al publicar 3 casos del síndrome, en uno de los cuales la inmunofluorescencia renal y pulmonar fue negativa, hallándose un crioprecipitado en el suero del paciente que permitió establecer el diagnóstico de crioglobulinemia mixta esencial. Esta enfermedad descrita inicialmente por Meltzer (18) agrupa a pacientes afectos de vasculitis cutánea, artelgias, debilidad, hipocomplementemia y una cantidad considerable de proteínas crioprecipitables, habiéndose identificado en los crioprecipitados IgG e IgM, siendo esta última la responsable del título elevado de actividad del factor reumatoide hallado en los mismos (19). La afectación renal y la asociación a hepatopatía crónica con presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B o su anticuerpo en el crioprecipitado del 50% de los casos, así como la demostración de inmunoglobulinas en las paredes de los vasos enfermos, hacen de esta entidad uno de los pocos modelos clínicos de vasculitis sistémica mediada por inmunocomplejos en que al parecer se ha identificado el antígeno (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26), aunque estudios recientes ponen en duda dicha aseveración (27, 28).

Setenta años después de la descripción clínica de Osler, citada anteriormente (3), se documenta por primera vez (mediante estudios histológicos y serológicos) la asociación de hemorragia pulmonar y glomerulonefritis proliferativa extracapilar en un paciente afecta de lupus eritematoso sistémico (29). Si bien la presencia de hemorragia pulmonar en los pacientes enfermos de lupus es poco frecuente, hay que señalar la descripción previa de las lesiones pulmonares halladas en una serie de autopsias practicadas a 36 pacientes afectos de dicha enfermedad (30). La importancia de este caso reside, a nuestro juicio, en aportar una nueva y más completa evidencia de que el síndrome en discusión tiene dos mecanismos etiopatogénicos bien diferenciados, ya que el lupus eritematoso sistémico es un claro ejemplo de enfermedad mediada por inmunocomplejos. El estudio mediante inmunofluorescencia de la biopsia renal de dicho paciente demostró la presencia de un patrón granular distribuido a lo largo de la membrana basal, confirmando el hallazgo de depósitos subendoteliales de densidad marcada en el estudio ultraestructural, características propias de las glomerulopatías mediadas por inmunocomplejos. Un patrón histológico similar, así como la ausencia de anticuerpos antimembrana basal, se describieron en dos nuevos casos del síndrome (31, 32), con la particularidad de que no pueden adscribirse a ninguna entidad clínica conocida y deben considerarse como las primeras descripciones del síndrome de Goodpasture mediado por inmunocomplejos de naturaleza idiopática. A diferencia de uno de estos dos casos en que el estudio postmortem descartó la presencia de lesiones vasculares (32), recientemente Thomashow y cols. (33) describen un caso de hemorragia pulmonar masiva e insuficiencia renal rápidamente progresiva de evolución fatal, con ausencia de anticuerpos antinucleares, antígeno citoplasma en el factor reumatoide y antígeno Australia y con normocomplementemia, en cuyo estudio histológico postmortem se demostró, junto a lesiones de alveolitis necrotizante y glomerulonefritis proliferativa extracapilar, la presencia de necrosis fibrinoide en las arteriolas y vénulas del hilio renal, mesenterio, vejiga urinaria y esófago (33). Estas lesiones, similares a las descritas en algunos de los casos recogidos en las primeras publicaciones del síndrome (1, 2, 4), amplían el diagnóstico diferencial del mismo a una entidad clínico-patológica conocida en la literatura médica con una variedad de nombres que reflejan la dificultad y, por ende, los diversos criterios con que se ha abordado la clasificación de las vasculitis necrotizantes. Nos referimos a la forma microscópica de la periarteritis nodosa (34), angitis por hipersensibilidad (35), vasculitis necrotizante de vaso pequeño (36) o vasculitis leucocitoclásica (37), cuya incidencia como causante de la asociación de glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar puede estar infravalorada, ya que en los pocos casos publicados el diagnóstico se establece tras el estudio necrópsico (1, 2, 4, 33). Dentro de las vasculitis necrotizantes, se cita la granulomatosis de Wegener en el diagnóstico diferencial del síndrome de Goodpasture, aunque sólo existen 3 casos publicados en que la enfermedad debute con hemorragia pulmonar masiva e insuficiencia renal severa (38, 39, 40). En una revisión reciente, Hoekstra y Fauci (41) señalan esta forma de presentación como excepcional, destacando las características de esta entidad ya recogidas en publicaciones previas (42, 43, 44) y que coinciden con nuestra propia experiencia (45, 46), esto es: afectación frecuente de las vías respiratorias altas, lesiones cutáneas, mononeuritis múltiple, nódulos pulmonares uni o bilaterales de bordes mal definidos frecuentemente ulcerados, hematuria y proteinuria con cilindros hemáticos e hialinos como manifestación de una glomerulonefritis proliferativa focal, que, caso de pasar desapercibida y no recibir el tratamiento adecuado, evoluciona en poco tiempo a la insuficiencia renal terminal. Igualmente excepcional es el debut de la afección pulmonar.
en forma de hemoptisis recidivante cuando el paciente se halla en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis periódica como consecuencia de su previa evolución a la insuficiencia renal terminal (47). Si bien la glomerulonefritis proliferativa extracapilar ha sido descrita como una forma de afectación renal rara en la púrpura de Schónlein-Henoch y se han publicado casos de la misma que cursan con hemoptisis y/o patrón acinar difuso en la radiografía de tórax (48, 49, 50, 51), la coexistencia de ambas en un mismo paciente no ha sido descrita hasta el momento presente y no creemos indicada su inclusión en el diagnóstico diferencial del síndrome de Goodpasture (52).

Las determinaciones en suero del nivel de complemento, del título de anticuerpos antinembrana basal, anticuerpos antinucleares, crioinmunoglobulinas e inmunocomplejos circulantes permiten el diagnóstico por métodos incruentes de las entidades citadas, tal como propone Glasscock (52). En cuanto a los métodos cruentos, la biopsia renal permite identificar la lesión histológica común: la proliferación de las células epiteliales del espacio urinario del glo- mérulo, formando las características semilunas de distribución difusa, acompañadas de lesiones de necrosis fibrinoide de distribución preferentemente focal y segmentaria (53). Las lesiones de necrosis pueden afectar todo el glomérulo, constituyendo la lesión principal y dando lugar a la llamada por algunos autores glomerulitis aguda necrotizante asociada a la forma microscópica de la periarteritis (34, 54, 55). El estudio del material de biopsia por inmunofluorescencia permite aislar la enfermedad por anticuerpos antinembrana basal del resto de entidades. La biopsia de piel y músculo, la de la mucosa nasal y excepcionalmente la pulmonar pueden ser imprescindibles para la tipificación de las vasculitis (56).

Así pues, la denominación de síndrome de Goodpasture se empezó a utilizar para describir la asociación de hemorragia pulmonar difusa e insuficiencia renal rápidamente progresiva como manifestación clínica de una glomerulonefritis proliferativa extracapilar. Los estudios de auto- pasias permitieron identificar en algunos de estos pacientes lesiones de vasculitis necrotizante sistémica. Posteriormente, la introducción de técnicas serológicas de inmunofluorescencia evidenció, en la mayor parte de los mismos, la presencia de anticuerpos frente a la membrana basal pulmonar y renal, utilizándose el término «síndrome de Goodpasture» como sinónimo de enfermedad por anticuerpos antinembrana basal. Ultimamente, he han descrito casos aislados de lupus eritematoso sistémico y crioinmunoglobu-

linemia mixta esencial de presentación similar a la enfermedad por anticuerpos antinembrana basal, así como algún otro no tipificable entre las entidades clínicas conocidas, pero en los que igualmente ha podido demostrarse un mecanismo etiopatogénico mediado por inmunocomplejos. Existe un tercer grupo en que dicho mecanismo no es evidente pero que presentan como sustrato anatomopatológico común una vasculitis necrotizante sistémica de vasos pequeños, excepcionalmente asociada a granulomas. Estos conocimientos aconsejarían, desde un punto de vista nosológico, la recuperación del significado primitivo del síndrome, desvinculándose de su utilización exclusiva como sinónimo de enfermedad por anticuerpos antinembrana basal.

Bibliografía


13. Poskitt, T. R.: Immunologic and electron micros-


