

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 sinónimo de enfermedad por anticuerpos antimembrana 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, desvinculándolo de su utilización exclusiva como sinónimo de enfermedad por anticuerpos antimembrana basal.

Goodpasture's syndrome

The use of the «Goodpasture's syndrome» concept through out 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 extracapilar glomerulonephritis it becomes synonymous with disease from basal antimembrane antibodies. The description of isolated cases of systematic 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 antimembrane 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 asociación

que afectaba a un paciente fallecido en el curso de una epidemia gripal en 1919 y cuya necropsia reveló una hemorragia pulmonar masiva, lesiones proliferativas en los glomérulos y necrosis fibrinoide en los vasos del bazo e intestino (2). En realidad, fue Osler en 1904 quien describió por primera vez el síndrome al publicar las manifestaciones viscerales de un grupo de pacientes con eritema cutáneo, entre los que había una mujer de 24 años con historia de «rush» cutáneo recurrente, anemia, nefritis, hemoptisis y consolidaciones pulmonares bilaterales (3), que sin duda hoy diagnosticaríamos de lupus eritematoso sistémico. Previa a la aparición del trabajo que popularizó el nombre del síndrome que revisamos, Parkin y colaboradores ya habían descrito 7 pacientes con hemoptisis y nefritis, en los que la autopsia reveló lesiones de alveolitis necrotizante y cambios proliferativos con necrosis fibrinoide en los glomérulos, existiendo en 4 de ellos evidencia de vasculitis necrotizante sistémica (4). En la década de los sesenta, el estudio de las biopsias renales de este grupo de pacientes, por medio de inmunoglobulinas marcadas con fluoresceína, permitió la identificación de un patrón de inmunofluorescencia lineal a lo largo de la membrana basal glomerular (5, 6, 7) como expresión de los anticuerpos, cuya especificidad frente a antígenos de dicha membrana pudo evidenciarse posteriormente (8). El aislamiento de dichos anticuerpos en el suero (9), así como su obtención del material de biopsia renal (10) y la evidencia de su reacción cruzada con la membrana basal alveolar (11, 12), han permitido identificar el síndrome de Goodpasture como el primer modelo humano de enfermedad renal y pulmonar de etiopatogenia autoinmune, evidenciándose en las amplias series publicadas con posterioridad la existencia de formas limitadas a la presentación exclusivamente renal de la enfermedad (13, 14, 15, 16).

* 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 afectados de vasculitis cutánea, artralgias, 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 una 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 afectados 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 dicha paciente demostró la presencia de un patrón granular distribuido a lo largo de la membrana basal, confirmándose 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, antimembrana basal, 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), angeítis por hipersensibilidad (35), vasculitis necrotizante de vaso pequeño (36) o vasculitis leucocitoclástica (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 Schönlein-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 antimembrana basal, anticuerpos antinucleares, crioinmunoglobulinas e inmunocomplejos circulantes permiten el diagnóstico por métodos incruentos de las entidades citadas, tal como propone Glassock (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 glomérulo, 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 antimembrana 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 autopsias 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 antimembrana basal. Últimamente, se han descrito casos aislados de lupus eritematoso sistémico y crioinmunoglobuli-

linemia mixta esencial de presentación similar a la enfermedad por anticuerpos antimembrana 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 antimembrana basal.

Bibliografía

1. Stanton, M. C.; Tange, J. D.; Goodpasture's syndrome: Pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis. *Australas Ann. Med.*, 1958; 7: 132-142.
2. Goodpasture, E. W.: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am. J. Med. Sci.*, 1919; 158:863-870.
3. Osler, W.: On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Am. J. Med. Sci.*, 1904; 127-138.
4. Parkin, T. W.; Rusted, I. E.; Burchell, H. B.; Edwards, J. E.: Hemorrhagic and interstitial pneumonitis with nephritis. *Am. J. Med.*, 1955; 18:220-236.
5. Scheer, R. L.; Crossman, M. A.: Immune aspects of the glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. *Ann. Intern. Med.*, 1964; 60:1009-1021.
6. Sturgill, B. S.; Westervelt, F. B.: Immunofluorescent studies in a case of Goodpasture's Syndrome. *JAMA*, 1965; 194:914-916.
7. Duncan, D. A.; Drummond, K. N.; Michael, A. F.; Vernier, R. L.: Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis: Report of six cases and study of renal lesion by the fluorescent antibody technique and electron microscopy. *Ann. Intern. Med.*, 1965; 62:920-938.
8. Lerner, R. A.; Glassock, R. J.; Dixon, F. J.: The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.*, 1967; 126:989-1004.
9. McPhaul, J. J.; Dixon, F. J.: The presence of antiglomerular basement membrane antibodies in peripheral blood. *J. Immun.*, 1969; 103:1168-1175.
10. McPhaul, J. J.; Dixon, F. J.: Characterization of human antiglomerular basement membrane antibodies eluted from glomerulonephritis kidneys. *J. Clin. Invest.*, 1970; 49:308-317.
11. Beirne, G. J.; Octaviano, G. N.; Kopp, W. L.; Burns, R. O.: Immunohistology of the lung in Goodpasture's syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1968; 1209-1215.
12. Koffler, D.; Sandson, J.; Carr, R.; Kunkel, H. G.: Immunologic studies concerning the pulmonary lesions in Goodpasture's syndrome. *Am. J. Path.*, 1969; 54:293-305.
13. Poskitt, T. R.: Immunologic and electron micros-

- copie studies in Goodpasture's syndrome. *Am. J. Med.*, 1970; 49:250-257.
14. Wilson, C. B.; Dixon, F. J.: Anti-glomerular basement membrane antibody induced glomerulonephritis. *Kidney Int.*, 1973; 3:74-89.
 15. McPhaul, J. J.; Mullins, J. D.: Glomerulonephritis mediated by antibody to glomerular basement membrane. Immunological, clinical and histopathological characteristics. *J. Clin. Invest.*, 1976; 57:351-361.
 16. Brigg, W. A.; Johnson, J. P.; Teichman, S.; Yeager, H. C.; Wilson, C. B.: Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodspasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)*, 1979; 58:348-361.
 17. Martínez, J. S.; Kohler, P. F.: Variant «Goodpasture's syndrome»? The need for immunologic criteria in rapidly progressive glomerulonephritis and hemorrhagic pneumonitis. *Ann. Intern. Med.*, 1971; 75:67-76.
 18. Meltzer, M.; Frankin, E. C.: Cryoglobulinemia — a study of 29 patients. *Am. J. Med.*, 1966; 40:828-836.
 19. Meltzer, M.; Franklin, E. C.; Elias, K.; McCluskey, R. T.; Cooper, N.: Cryoglobulinemia — a clinical and laboratory study. *Am. J. Med.*, 1966; 40:837-856.
 20. Feizi, T.; Gitlin, N.: Immune-complex disease of the kidney associated with chronic hepatitis and cryoglobulinemia. *Lancet*, 1969; 2:873-876.
 21. Mazzei, D.; Quarto di Palo, F.; Cattaneo, R.: Cryoglobulinemia and nephritis. *Lancet*, 1970; 1:369-370.
 22. Gocke, D. J.; Hsu, K.; Morgan, C.; Bombardieri, S.; Lochshin, M.; Christian, C. L.: Association between polyarteritis and Australian antigen. *Lancet*, 1970; 2:1149-1153.
 23. Trepo, C.; Thivolet, J.: Hepatitis associated antigen and periarteritis nodosa. *Vox Sang*, 1970; 19:410-411.
 24. McIntosh, R. M.; Koss, M. N.; Gocke, K. L.: The nature and incidence of cryoproteine in hepatitis B antigen (HBsAg) positive patients. *Quart. J. Med.*, 1976; 45:23-28.
 25. Levo, Y.; Gorevic, P. D.; Kassab, H. J.; Zucker-Franklin, D.; Franklin, E. C.: The association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N. Eng. J. Med.*, 1977; 296:1501-1504.
 26. García-Bragado, F.; Vilardell, M.; Fonollosa, V.; Ruibal, A.; Gallart, T.; Cuixart, A.: Crioglobulinemia mixta esencial: relaciones con el virus de la hepatitis B. *Nouv. Presse Med.* (ed. española), 1982; 1:13-15.
 27. Galli, M.; Careddu, F.; D'Armino, A.; Monti, G.; Messina, K.; Invernizzi, F.: Hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *Lancet*, 1980; 1:1093.
 28. Popp, J. W.; Deinstag, J. L.; Wands, J. R.; Bloch, K. J.: Essential mixed cryoglobulinemia without evidence for hepatitis B virus infection. *Ann. Intern. Med.*, 1980; 92:379-383.
 29. Lewis, E. J.; Schur, P. H.; Busch, G. J.; Galvanek, E.; Merrill, J. P.: Immunopathologic features of a patient with glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage. *Am. J. Med.*, 1973; 54:507-513.
 30. Purnell, D. C.; Baggenstoss, A. H.; Olsen, A. M.: Pulmonary lesions in disseminated lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 1955; 42:619-632.
 31. Beirne, G. J.; Kopp, W. L.; Zimmerman, S. W.: Goodspasture's syndrome: Dissociation from antibodies to glomerular basement membrana. *Arch. Intern. Med.*, 1973; 132:261-263.
 32. Clinicopathologic conference: Proliferative glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage. *Am. J. Med.*, 1973; 55:199-210.
 33. Thomashow, B. M.; Felton, C. P.; Navarro, C.: Diffuse intrapulmonary hemorrhage, renal failure and systemic vasculitis. *Am. J. Med.*, 1980; 68:299-304.
 34. Polyarteritis (Periarteritis) nodosa and rheumatoid arthritis, in Heptinstaq, R. H.: *Pathology of the kidney*. Boston, Little, Brown Co., 1974, 601-638.
 35. Fauci, A. S.; Haynes, B. F.; Katz, P.: The spectrum of vasculitis. *Ann. Intern. Med.*, 1978; 89:660-676.
 36. Alarcón-Segovia, D.: Classification of the necrotizing vasculitides in man. *Clin. Rheum. Dis.*, 1980; 6:223-231.
 37. Fernández-Díez, J.: General pathology of necrotizing vasculitis. *Clin. Rheum. Dis.*, 1980; 6:279-295.
 38. Johnson, J. R.; McGovern: Goodpasture's syndrome and Wegener's granulomatosis. *Aust. Ann. Med.*, 1962; 11:250-256.
 39. Kjellstrand, C. M.; Simmons, R. L.; Uranga, V. M.; Buselmeier, T. J.; Najarian, J. S.: Acute fulminant Wegener's granulomatosis therapy with immunosuppression, hemodialysis and renal transplantation. *Arch. Intern. Med.*, 1974; 134:40-45.
 40. Hensley, M. J.; Feldman, N. T.; Lazarus, J. M.; Glavanek, E. G.: Diffuse pulmonary hemorrhage and rapidly progressive renal failure, an uncommon presentation of Wegener's granulomatosis. *Am. J. Med.*, 1979; 66:894-898.
 41. Hoekstra, J. A.; Fauci, A. S.: The granulomatous vasculitides. *Clin. Rheum. Dis.*, 1980; 6:373-387.
 42. Goodman, G. E.; Churg, J.: Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *Arch. Pathol.*, 1954; 58:533-553.
 43. Fauci, A. S.; Wolff, S. M.: Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1973; 52:535-561.
 44. Wolff, S. M.; Fauci, A. S.; Horn, R.; Dale, D.: Wegener's granulomatosis. *Ann. Intern. Med.*, 1974; 81:513-525.
 45. Cuevas, J.; Vidal Pla, R.; Bernardo, L.; Morera Prat, J.; Roca Montanari, A.; Morlans, M.: Angéitís y granulomatosis pulmonar. Aportación de 9 casos. *Med. Clin. (Barcelona)*, 1982; 79:205-211.
 46. Cuevas, J.; Morlans, M.; Carrera, M.; Fort, J.; Vila-seca, J.; Piera, L.: Afección renal en la granulomatosis de Wegener. *Med. Clin. (Barcelona)*, 1982; 79:389-394.
 47. Cuevas, J.; Pelegrí, A.; Morlans, M.; Fort, J.; Bonal, J.; Piera, L.: Wegener's granulomatosis and hemodialysis. *Clin. Nephrol.*, 1982; 18:109.
 48. Ballard, H. S.; Eisinger, R. P.; Gallo, G.: Renal manifestations of the Henoch-Schönlein syndrome in adults. *Am. J. Med.*, 1970; 49:328-335.
 49. Cream, J. J.; Gumpel, J. M.; Peachey, R. O. G.: Schönlein-Henoch purpura in the adult. *Quart. J. Med.*, 1970; 39:461-484.
 50. Meadow, S. R.; Glasgow, E. F.; White, R. H. R.; Moncrieff, M. W.; Cameron, J. S.; Ogg, C. S.: Schönlein-Henoch nephritis. *Quart. J. Med.*, 1972; 41:241-258.
 51. Bosch, J.; Vilardell, M.; Morlans, M.; Magriñá, N.; Caralps, A.; Tornos, J.: Revisión de 27 casos de síndrome de Schönlein-Henoch. *Med. Clí. (Barcelona)*, 1976; 67:502-505.
 52. Glasscock, R. J.: Goodpasture's syndrome, in Earley, L. E.; Gottschalk, C. W.: *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*. Boston, Little, Brown Co., 1979; 716-721.

53. Rapidly progressive glomerulonephritis, in Hoptinstall, R. H.: Pathology of the kidney. Boston, Little, Brown Co., 1974, 371-392.
54. Wainwright, J.; Davison, J.: The renal appearances of the microscopic form of periarteritis nodosa. J. Path. Bact., 1950; 62:189-196.
55. Bialestock, D.; Tange, J.: Acute necrotizing glomerulonephritis. The clinical features and pathology in 9 cases. Australas Ann. Med., 1959; 8:281-289.
56. Díaz-Jouanen, E.; Alarcón-Segovia, D.: Diagnostic and therapeutic approaches to the patient with vasculitis. Clin. Rheum. Dis., 1980; 6:453-458.