

UNIVERSIDAD LAICA “ELOY ALFARO” DE
MANABÍ
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

Síndrome de Goodpasture: Un enfoque pulmonar

Docente: Dr. Carlos García Escovar

Estudiante: Antonella Salazar Murillo

Curso: IV “B”

ES1 Antonella Salazar Murillo 19 12 2016

RESUMEN

El síndrome al que haré referencia en este trabajo es el síndrome de Goodpasture el que es un trastorno autoinmune raro, con apenas una incidencia de 0.1 casos por millón de habitantes. Es considerado como una patología por hipersensibilidad, cuyo origen es desconocido. Se puede decir que sus signos patognomónicos son: hemorragia pulmonar, glomerulonefritis proliferativa y anticuerpos antimembrana basal glomerular. Para el diagnóstico clínico se necesita la presencia de manifestaciones tanto renales como pulmonares. Usualmente se encuentran primero los síntomas pulmonares, el más común es la hemoptisis. El tratamiento en la actualidad se orienta al manejo de las complicaciones por el sangrado como son la anemia o la inestabilidad hemodinámica, y a la disminución de la cantidad de anticuerpos circulantes, principalmente mediante inmunosupresores y plasmaféresis. El pronóstico de esta enfermedad tiene muy poca evidencia por lo que no se puede establecer de manera concreta, a pesar de esto se puede decir que la mayoría de los pacientes evolucionarán de manera hacia una insuficiencia renal terminal.

Palabras clave: Síndrome de Goodpasture, hemorragia pulmonar.

ABSTRACT.

The syndrome that I will refer to in this paper is the Goodpasture syndrome, which is a rare autoimmune disorder with barely an incidence of 0.1 cases per million inhabitants. It is considered as a pathology due to hypersensitivity, whose origin is unknown. It can be said that its pathognomonic signs are: pulmonary hemorrhage, proliferative glomerulonephritis and glomerular basement membrane antibodies. Clinical diagnosis requires the presence of both renal and pulmonary manifestations. Pulmonary symptoms are usually first found, the most common is hemoptysis. Treatment currently addresses management of bleeding complications such as anemia or hemodynamic instability, and a decrease in the number of circulating antibodies, primarily by immunosuppressants and plasmapheresis. The prognosis of this disease has very little evidence so it can not be established in a concrete way, despite this it can be said that most patients will evolve towards terminal renal failure.

Key words: Goodpasture's syndrome, pulmonary hemorrhage.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Goodpasture si bien es una patología de una incidencia relativamente baja de tan solo 1 en cada 10 millones de habitantes en el mundo, resulta interesante por su naturaleza autoinmune y su correlación nefro-pulmonar.

Desde 1919, Ernest Goodpasture mediante sus investigaciones nos da a conocer acerca del síndrome riñón-pulmón, aunque la aceptación del epónimo no se dio sino hasta 1958. Este síndrome consta de una tríada que consiste en hemorragia pulmonar, glomerulonefritis proliferativa y anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-GMB). El síndrome Goodpasture sobresale de los demás de su tipo por tener la característica singular de ser el único en el cual se conoce con exactitud el blanco del ataque inmunológico, ya que el antígeno involucrado en este síndrome, es uno de los autoantígenos mejor definidos con relevancia patológica entre todas las enfermedades autoinmunes.

La importancia de este ensayo recae sobre lo que a nuestra materia concierne y esto es la fisiopatología de la enfermedad, por ende se conocerá que estructuras del organismo afecta y como lo hace. Además se verá de manera breve sus características clínicas así como ciertos criterios para su diagnóstico.

DESARROLLO

Epidemiológicamente el síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmune rara, con una incidencia de aproximadamente 0.1 casos por un millón. Los anticuerpos se unen al dominio no colágeno de la cadena alfa-3 de la colágena tipo IV, que es el mayor tipo de colágena en la membrana basal del glomérulo y del pulmón. Se presenta más en hombres jóvenes entre 18 y 35 años (60 a 80% de los pacientes). En pacientes con mayor edad, la distribución entre géneros es la misma y tiende a ser limitada a los riñones. La hemorragia alveolar difusa se presenta más en pacientes que fuman y también en los que tienen exposición a hidrocarburos volátiles, este último tanto en el inicio como para las exacerbaciones. Los síntomas más comunes son: tos, disnea, hemoptisis y fatiga. Los diagnósticos diferenciales de este síndrome son: lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, síndrome de Henoch-Schönlein, poliarteritis nodosa y crioglobulinemia. (Pierson DJ. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Resp Care* 2006; 51(4): 413-422. Y Mason. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Copyright © 2005.)

Estudios retrospectivos acerca de hemorragia alveolar difusa muestran que el síndrome de Goodpasture es una de las causas más frecuentes de hemorragia pulmonar (13%), otras causas son la granulomatosis de Wegener (32%), hemosiderosis pulmonar idiopática (12%).(Hudson BG. The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. *J Am Soc Nephrol* 2004: 2514-27.)(Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004: 583-92.)

En el 60-80% de los casos, la enfermedad pulmonar y renal aparece simultáneamente, en 5 y 10% sólo el pulmón está afectado, y en el resto, la enfermedad es única del riñón.⁴ Tienen una mortalidad del 80% a 6 meses; la mitad muere por hemorragia alveolar difusa y el resto por insuficiencia renal.(Goldman. *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd ed. W. B. Saunders Company. Copyright © 2004) (Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004: 583-92.)

La patogenia de la enfermedad de Goodpasture se considera un trastorno por hipersensibilidad de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia en sangre de anticuerpos circulantes contra la membrana basal alveolar y glomerular (MBG) con un depósito lineal de inmunoglobulinas, principalmente IgG y complemento a lo largo de estas membranas.(Greenberg A. Tratado de enfermedades renales. Editorial Harcourt Brace 1999) (Abbas AK. Inmunología celular y molecular. Saunders Elsevier 2004.)

Existen cinco cadenas para el colágeno tipo IV, sin embargo las cadenas 3, 4 y 5 se localizan, y sólo están presentes en membranas basales especializadas, como la renal, la pulmonar, la ocular, la coclear y la del plexo coroideo, pero se ha visto que es la cadena alfa 3 la que está íntimamente ligada con evidencia clínica de enfermedad.(Greenberg A. Tratado de enfermedades renales. Editorial Harcourt Brace 1999.)

La unión de los autoanticuerpos con los epítopes en la membrana basal pulmonar o glomerular inicia una respuesta inflamatoria (mediada por el complemento y el receptor Fc), atracción de leucocitos, y eventualmente, lesión tisular que se expresa como hemorragia pulmonar y glomerulonefritis proliferativa.(Abbas AK. Inmunología celular y molecular. Saunders Elsevier 2004.) (Peña RJC. Manual de nefrología y trastornos de agua y electrolitos. McGraw-Hill, Agosto 2005.)

La mayoría de los casos comienzan clínicamente con síntomas respiratorios, sobre todo hemoptisis causada por los anticuerpos anti-MBG, que producen un infiltrado en la pared alveolar de origen neutrofílico con daño de la microvasculatura del alveolo, principalmente capilares y vénulas. Tiempo después aparecen las manifestaciones de la glomerulonefritis. (Cairns LS. The fine specificity and cytokine profile of T helper cells responsive to the α 3 chain of type IV collagen in Goodpasture's disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2801-12.)

La forma de presentación pulmonar, como es la hemorragia alveolar difusa, se debe distinguir de otras causas de acumulación de glóbulos rojos en el espacio alveolar (ejemplo: trauma quirúrgico al momento de la biopsia). Una hemorragia alveolar verdadera usualmente contiene fibrina intraalveolar, hemosiderina en

las paredes alveolares y macrófagos alveolares altamente cargados con hemosiderina.

La hemosiderina, un producto de la degradación de hemoglobina, aparece al menos 48 horas después del sangrado y es una forma útil para distinguir la hemorragia alveolar difusa de un trauma quirúrgico. También se pueden encontrar áreas de engrosamiento intersticial y éstas se asocian ocasionalmente con neumonía organizada o daño alveolar difuso.(Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 2004: 583-92.) (Robbins. Patología estructural y funcional. 7 ed. Kumar, Vinay. Editorial Harcourt Brace-Elsevier 2005.)

La hemosiderosis pulmonar se trata de una enfermedad que se caracteriza por presentar hemorragia alveolar y acumulación de hierro bajo la forma de hemosiderina en los macrófagos alveolares. esta patología se puede presentar como enfermedad primitiva de los pulmones, secundaria a complicaciones de enfermedades cardíacas o asociada a vasculitis sistémicas. En niños la forma idiopática es la más común, la que consiste en hemorragia espontánea en los pulmones que se asocia a anemia por deficiencia de hierro. La asociación de hemosiderosis pulmonar con glomerulonefritis progresiva y la presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular se denomina síndrome de Goodpasture.

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmune, cuya presencia tiene como preferencia el sexo masculino, presentando manifestaciones pulmonares como características predominantes y las que determinan la evolución de la enfermedad. La mortalidad de esta patología está dada por insuficiencia respiratoria como resultado de hemorragia pulmonar masiva y por insuficiencia renal en etapas avanzadas.

En los casos los cuales presentan el cuadro típico, los pulmones son más pesados de lo normal y presentan zonas de consolidación de un color pardo-rojizo. Dentro de los signos que acompañan esta patología podemos encontrar también taquipnea y cianosis pero esto en los casos graves, en ambos casos se da por una disminución en la difusión de gases, por aumento en el grosor de la membrana basal alveolar, lo que va a producir una reducción en la PO₂ esto

significa que habrá un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión. La anemia que se da por deficiencia de hierro y que se puede observar en esta patología se da por la hemorragia intraalveolar crónica.

Lo que ocurre para que se dé el desencadenamiento que resulta en la aparición de los anticuerpos anti-MBG todavía no se conoce, pero, se considera o se sugiere que existen acumulaciones marcadas de casos presentes en ciertas zonas geográficas, lo que nos invita a pensar e interpretar que esto puede ser un signo de la existencia de factores ambientales los cuales pueden iniciar o revelar la enfermedad. Entre otros factores que pueden estar relacionados con esta patología podríamos nombrar al tabaco, las infecciones, los disolventes orgánicos y los hidrocarburos ya que estos pueden aumentar la lesión tisular y poner en evidencia la enfermedad en los individuos.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Goodpasture pueden variar. En algunos pacientes los síntomas respiratorios ocurren semanas o meses antes de que las manifestaciones renales sean evidentes. El síntoma más común es la hemoptisis que se acompaña de disnea continua o episódica, fatiga y tos que generalmente es aguda pero en ocasiones es subaguda y recurrente. Los signos principales de la hemorragia pulmonar son Hemoptisis: 82-90%, Tos 40-60%, Disnea 57-72%, Fatiga y debilidad 38-66%, Fiebre, escalofríos, diaforesis 15-24%, Taquipnea, Cianosis en casos graves, Respiración bronquial en los campos pulmonares basales.(Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 2004: 583-92.) (Greenberg A. Tratado de enfermedades renales. Editorial Harcourt Brace 1999.) (Harrison. Principios de medicina interna. 2 Vols. Edición 16ª. Ed. McGraw-Hill 2006.) (Bergs L, RN, BSN, CNN; Goodpasture Syndrome; Immunology)

La disnea es resultado de una alteración en la ventilación-perfusión secundaria a un sobrellenado alveolar. La anemia también puede contribuir. La exploración física generalmente es normal, aunque a veces se pueden escuchar ruidos subcrepitantes, un soplo sistólico que sugiere estenosis mitral o evidencia de hipertensión pulmonar. La gasometría muestra una disminución de la PO₂ y en la broncoscopia se puede observar claramente el sangrado.(Greenberg A. Tratado de enfermedades renales. Editorial Harcourt Brace 1999.) (Robbins.

Patología estructural y funcional. 7 ed. Kumar, Vinay. Editorial Harcourt Brace-Elsevier 2005.)

Uno de los signos de esta enfermedad es la hemoptisis la cual puede ser mínima o masiva, aunque si esta no se presenta no se podría descartar la hemorragia pulmonar. La hemoptisis de nivel moderada puede resolverse espontáneamente pero también podría convertirse en una hemorragia masiva en periodos muy cortos como una insuficiencia respiratoria fulminante. Una pérdida importante de sangre hacia los pulmones puede resultar en una disminución en la hemoglobina circulante, por lo que el paciente presentaría un cuadro de anemia. Generalmente la hemoptisis precede a la falla renal, pero ésta suele ser rápidamente progresiva si no se provee de manera inmediata el tratamiento al paciente. La hemorragia pulmonar masiva presenta un índice de mortalidad del 30% de los pacientes de edades que varían entre 16 y 61 años y el promedio de vida fue de 15 semanas, desde el momento del diagnóstico.

La hemorragia pulmonar difusa es una emergencia. Para realizar la evaluación clínica se debe: 1) Establecer el diagnóstico de hemorragia pulmonar difusa y 2) Identificar la causa subyacente, evaluando al mismo tiempo los diagnósticos diferenciales: infecciones, bronquitis, bronquiectasias, cáncer, etc., además de descartar patologías de vía aérea superior, así como gastrointestinales. Cuando se presentan sin hemoptisis franca se debe descartar falla cardiaca congestiva, neumonía y presentaciones agudas de enfermedades difusas del parénquima.⁶ El diagnóstico se confirma con una biopsia pulmonar con la presencia de IgG lineal en inmunofluorescencia directa a lo largo de la membrana basal y por la detección de anticuerpos antiMB de las paredes septales, que se pueden detectar mediante ELISA específica en muestras de suero o, como se realiza en algunos laboratorios de referencia, por radioinmunoensayo. El principio de la técnica es recubrir componentes de la membrana basal purificados que han sido digeridos con colagenasa (o con péptidos NC1_31V) en un soporte en fase sólida como las placas de microtitulación de plástico. Se aplica el suero y los anticuerpos antimembrana basal se unen a los componentes de la membrana basal. Dicha unión se detecta después con reactivos anti-IgG humanos

marcados con un agente de marcaje. (Greenberg A. Tratado de enfermedades renales. Editorial Harcourt Brace 1999.)

La biopsia pulmonar se encuentra indicada cuando el diagnóstico de hemorragia pulmonar difusa, después de realizar una evaluación clínica, pruebas serológicas, y broncoscopia, está en duda. Se prefiere la biopsia renal. (Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 2004: 583-92.) (Greenberg A. Tratado de enfermedades renales. Editorial Harcourt Brace 1999)

Los anticuerpos circulantes se encuentran presentes en más del 90% de los pacientes, aunque los títulos de anticuerpos no siempre correlacionan bien con las manifestaciones o el curso pulmonar o renal. (Brenner & Rector's, The Kidney, 7th ed. Saunders. Elsevier. Copyright © 2004.) La broncoscopia tiene dos propósitos: 1) Documentar la hemorragia alveolar difusa. 2) Para descartar una infección. (Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 2004: 583-92.)

Los criterios clínicos son de una importancia imponderable ya que como se ha mencionado previamente en este ensayo la degeneración de los tejidos y el agravamiento en los pacientes con consecuencias fatales pueden ocurrir de una forma muy rápida. Los hechos clínicos y de laboratorio nos respaldan permitiéndonos llegar al diagnóstico del síndrome de Goodpasture Para el diagnóstico clínico se necesita que se hagan presentes tanto los signos y manifestaciones renales como los pulmonares para nosotros poder llegar a este diagnóstico no podemos olvidar la triada de la que se habló previamente: síndrome de Goodpasture positivo: Glomerulonefritis proliferativa, hemorragia pulmonar difusa y la presencia de anticuerpos antiMB. Se debe tener presente también que la afectación pulmonar y renal aparece simultáneamente en la gran mayoría de casos es por esto que se toma como referencia los signos anteriormente enumerados los cuales van hacer presencia entre 60 y 80% de los casos. Mientras que también existe un pequeño porcentaje más o menos de 5-10% donde sólo el pulmón está afectado

CONCLUSION

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad poco frecuente que afecta especialmente al género masculino. Presenta un alto índice de mortalidad como efecto de las complicaciones respiratorias que presenta tales como lo es la hemorragia alveolar difusa. Es importante realizar un diagnóstico pronto ya que las complicaciones suelen tener un desenlace muy rápido llevando a los pacientes a un desenlace fatal, es muy importante que se lleven de la mano la clínica teniendo siempre presente la tríada de signos patognomónica de este síndrome con las pruebas de laboratorio, las que nos servirán como respaldo para el diagnóstico definitivo. Existen tratamientos actuales como la inmunosupresión y la plasmaféresis son la mejor opción.

BIBLIOGRAFÍA

Pierson DJ.

2006 Respiratory considerations in the patient with renal failure. Resp Care 2006. URL:

<http://pneumonologia.gr/articlefiles/Respiratory%20Considerations%20in%20the%20Patient%20With%20Renal%20Failure.pdf>

Hudson BG.

2004 The molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes: beacons for the discovery of the collagen IV family. J Am Soc Nephrol 2004. URL:

<http://jasn.asnjournals.org/content/15/10/2514.full.pdf>

Collard HR, Schwarz MI.

2004 Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med 2004. URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331194>

Goldman.

2004 Cecil Textbook of Medicine, 22nd ed. W. B. Saunders Company. Copyright © 2004. URL:

<http://booksite.elsevier.com/samplechapters/9781437716047/Sample%20Chapters%20and%20Table%20of%20Contents.pdf>

Cairns LS.

2003 The fine specificity and cytokine profile of T helper cells responsive to the $\alpha 3$ chain of type IV collagen in Goodpasture's disease. J Am Soc Nephrol 2003

<http://jasn.asnjournals.org/content/14/11/2801.full>