

Recurrencia de Síndrome de Goodpasture con negativización de anticuerpos anti-membrana basal glomerular: Caso clínico

RODRIGO TAGLE¹, TRINIDAD ARANCIBIA²,
ALEXANDRA FISCHMAN², SEBASTIÁN VÁZQUEZ³, JAVIER CHAHUÁN³,
GONZALO P. MÉNDEZ⁴, JUAN PABLO HUIDOBRO E.¹

Recurrence of goodpasture syndrome with negative antiglomerular basement antibodies. Report of one case

Goodpasture Syndrome is described as a single episode disease entity. It is diagnosed with the demonstration of antiglomerular basement (anti-GBM) antibodies in plasma or renal tissue. Although the recurrence of anti-GBM disease is rare, it has been reported in up to 3% of cases. Recurrence with negative anti-GBM antibodies in plasma is even less frequent. We report a 63 years old male in whom anti-GBM disease recurred without detectable anti-GBM antibodies in plasma, despite having positive antibodies at the onset.

(Rev Med Chile 2019; 147: 390-394)

Key words: Antibodies; Anti Glomerular Basement Membrane Disease; Glomerular Basement Membrane; Glomerulonephritis.

¹Departamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 5 de diciembre de 2018, aceptado el 15 de marzo de 2019.

Correspondencia a:
Dr. Rodrigo Tagle
Departamento de Nefrología,
Escuela de Medicina,
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
rtagle@med.puc.cl

La enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (EAMBG) o síndrome de Goodpasture (SGP) es una vasculitis de vaso pequeño que afecta al dominio no-colagenoso de la cadena alfa 3 del colágeno tipo IV de los capilares glomerulares y/o alveolares¹. Clínicamente, se presenta como una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) en 80-90% de los casos, mientras que en 40-60% existe compromiso pulmonar con hemorragia alveolar concomitante. El diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) en plasma y/o tejido renal. La terapia actual incluye plasmaféresis asociada a corticoides en altas dosis y citotóxicos para disminuir la formación de nuevos anticuerpos².

Típicamente, esta entidad se describe como una enfermedad de una sola crisis, con una tasa de recurrencia reportada en menos de 3% de los casos³.

Presentamos el caso de un paciente con antecedente de EAMBG que presentó recurrencia con negativización de anticuerpos anti-MBG.

Caso clínico

Hombre de 63 años proveniente de Iquique, trabajador en labores administrativas en una minera, con antecedentes de hipertensión arterial, resistencia a la insulina y dislipidemia, en tratamiento con valsartán y metformina. No fumador.

Consultó inicialmente por tos, odinofagia y mialgias, que se trató como bronquitis aguda, con buena respuesta clínica. Cinco semanas después se pesquisó creatinina plasmática (Cr) de 3,07 mg/dL y hematuria microscópica, por lo que se sospechó GNRP y se derivó para hospitalización.

Ingresó con signos vitales normales, sin reque-

rimientos de oxígeno, sin edema ni hallazgos al examen pulmonar. Los exámenes de laboratorio informaron hemoglobina (Hb) 14 g/dL, leucocitos 7620/uL, plaquetas 373000/uL, Cr 2,5 mg/dL, BUN 29 mg/dL, sodio (Na) 143 mEq/L, potasio (K) 5,4 mEq/L, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) por ELISA (-), anticuerpos antinucleares (ANA) (-), anticuerpos antiestrep-tolisina (ASO) (-), complemento C3 y C4 normal, virus hepatitis B y C (-), VIH (-). El examen de orina mostró 40-50 hematíes/campo con 40% de acantocitos e índice proteinuria/creatininuria (IPC) 0,6 g/g. Evolucionó con leve deterioro de la función renal hasta Cr máxima 3,09 mg/dL, sin requerir diálisis. Se realizó tomografía computada (TC) de tórax que mostró opacidades con densidad en vidrio esmerilado peribronquiales y se realizó lavado broncoalveolar (LBA) que informó 88% macrófagos con 98% de hemosiderófagos, compatible con hemorragia alveolar. El estudio infeccioso del LBA resultó negativo. Se midieron anticuerpos anti-MBG por ELISA en sangre que resultaron positivos en 60,2 UA/mL (valor normal < 12 UA/mL). Se efectuó biopsia renal, que informó lesiones crescénticas de predominio celular con reactividad lineal débil y focal para IgG1 e IgG3 (negativa para IgA, IgG4 y C3) en la inmu-

nofluorescencia, compatible con EAMBG (Figuras 1 y 3). Se trató con 11 sesiones de plasmaféresis, metilprednisolona 3,0 g, y luego terapia de mantención con ciclofosfamida y prednisona vía oral, logrando negativización de anticuerpos anti-MBG (Figura 3), buena respuesta clínica y mejoría de la función renal hasta Cr al alta de 1,87 mg/dL.

Posteriormente, se mantuvo en control clínico mensual donde se constató adecuada evolución clínica, disminuyendo progresivamente corticoi-des y mejorando la función renal con Cr hasta 1,5 mg/dL, Hb 12,3 g/dL y manteniendo anticuerpos anti-MBG negativos hasta una semana posterior al término del tratamiento con ciclofosfamida.

Dos semanas después de haber completado tra-tamiento con ciclofosfamida por 3 meses, estando con prednisona y profilaxis para *Pneumocystis jiro-veci*, comenzó cuadro de una semana de evolución de mialgias, fiebre, tos hemoptoica y disnea pro-gresiva. Se solicitaron los siguientes exámenes: Hb 11 g/dL, leucocitos 12.720/uL, plaquetas 366.000/uL, Cr 2,27 mg/dL, Na 142 mEq/L y K 4,4 mEq/L, y radiografía de tórax: relleno alveolar multifocal bilateral. Se hospitalizó y se trató como neumonía multilobar con ceftazidima 1g c/12 h y vancomi-cina 1 g c/72 h. Sin embargo, en 48 h evolucionó con deterioro ventilatorio, aumento de la tos e

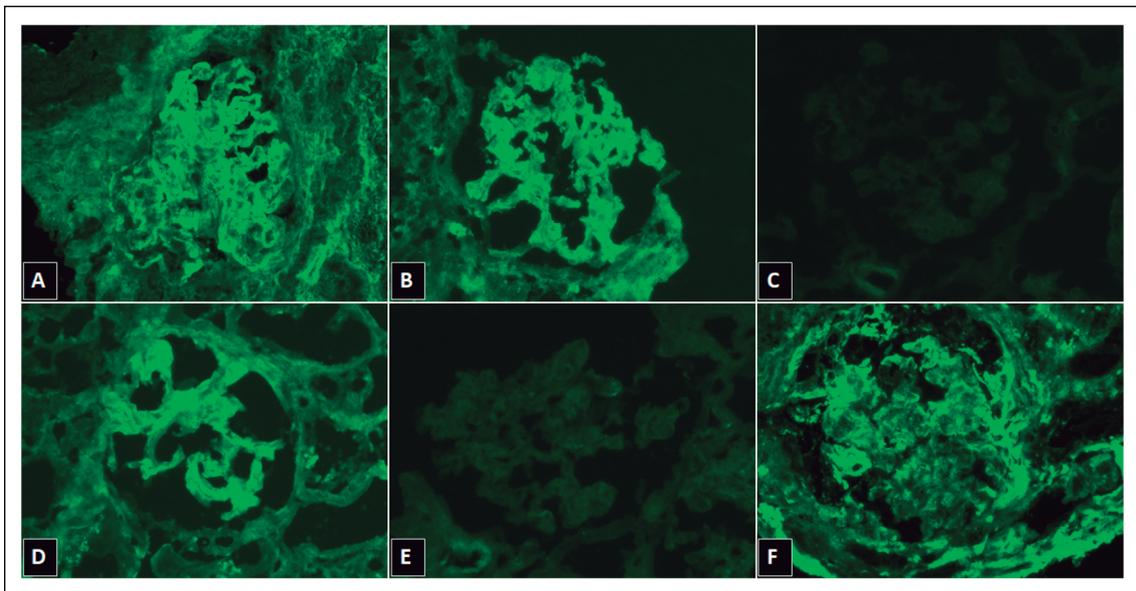


Figura 1. Inmunofluorescencia directa. Glomérulo con reactividad lineal predominantemente en asas capilares, para IgG total (A) y subclases IgG1 (B) e IgG3 (D). IgG2 e IgG4 son negativas (C, E). Existe reactividad segmentaria en zonas de necrosis glomerular, para fibrina (F) (Magnificación original, 400x).

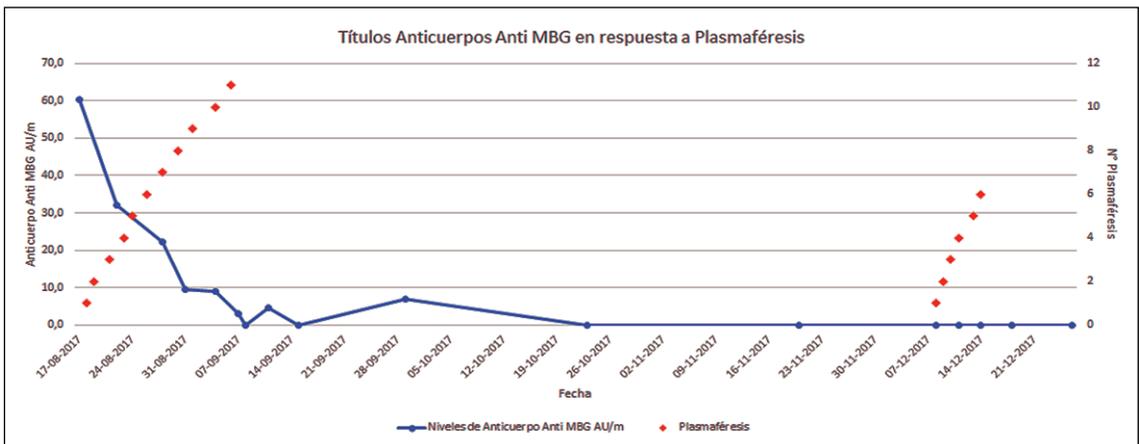


Figura 2. Títulos de anticuerpos anti-MBG y su respuesta a plasmaféresis.

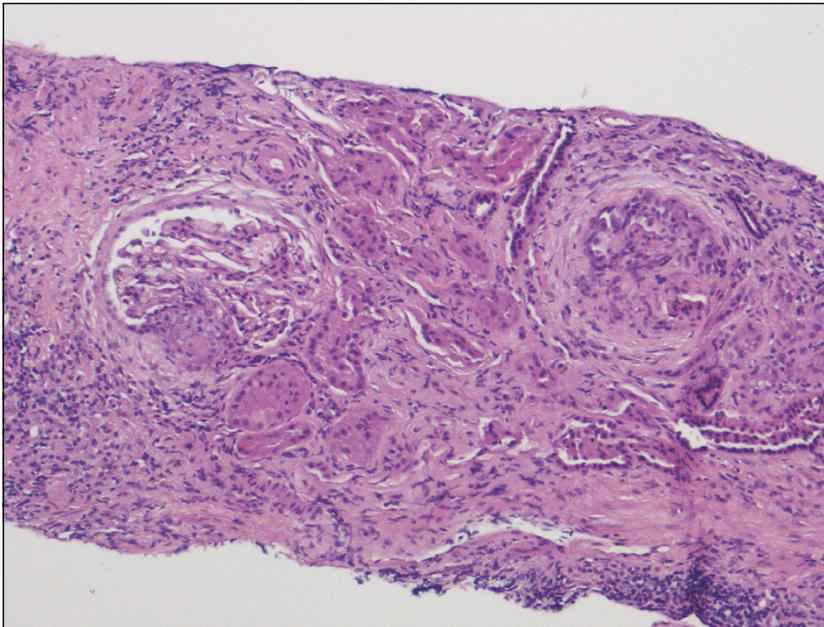


Figura 3. Zona de corteza renal que muestra dos glomérulos, ambos comprometidos por crecientes de predominio celular con continuidad con el intersticio adyacente, el cual muestra infiltrado inflamatorio moderado. La creciente del glomérulo a la izquierda es segmentaria y, en el de la derecha, casi completa. Tinción de hematoxilina-eosina; 100x magnificación original.

insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. Se agregó cotrimoxazol y se trasladó con ventilación mecánica invasiva en avión ambulancia a nuestro hospital por sospecha de recurrencia.

Ingresó con hipoxemia severa con PaFI < 200, destacando en sus exámenes: lactato 0,8 mmol/L, Hb 7,7 g/dL, Cr 2,9 mg/dL, BUN 32 mg/dL, electrolitos plasmáticos normales, calcio 7,8 mg/dL, fósforo 7 mg/dL, albúmina 2,8 g/dL. Se realizó fibrobroncoscopia con LBA que mostró sangre en

la vía aérea, 40% macrófagos con 36% hemosiderófagos, con estudio microbiológico negativo. Se solicitaron previo a la plasmaféresis, anticuerpos anti-MBG por técnicas de ELISA en sangre y por Inmunoensayo de flujo múltiple, resultando negativos. La misma muestra resultó negativa por Inmunoensayo en la Clínica Mayo.

Por la sospecha de recurrencia de EAMBG, se decidió tratar empíricamente con 9 sesiones de plasmaféresis, metilprednisolona 3 g, 2 dosis de

ciclofosfamida (800 mg) endovenosa, asociado a suplementación de inmunoglobulinas y crioprecipitado (por hipofibrinogenemia secundaria a la plasmaféresis), y sesiones de hemodiálisis por falla renal oligúrica con Cr máxima 6,6 mg/dL. Posteriormente se continuó con terapia oral con ciclofosfamida 2 mg/kg/día y prednisona en dosis altas.

Durante la hospitalización, se midieron reiteradamente anticuerpos anti-MBG por ELISA, resultando siempre negativos. Además, se solicitaron ANA, ANCA, anticuerpos anti mieloperoxidasa y anti proteinasa 3 por ELISA y anti-scl70, resultando todos negativos.

El paciente respondió favorablemente a la terapia, sin nuevos episodios de hemoptisis, logrando la extubación y suspensión de oxigenoterapia, con mejoría progresiva de la función renal hasta llegar a Cr 2,0 mg/dL, suspendiéndose la hemodiálisis previo al alta.

Actualmente, 9 meses después, se mantiene en buenas condiciones generales, en tratamiento con prednisona y azatioprina. Últimos exámenes (agosto 2018): Cr 1,58 mg/dL, examen de orina con IPC 283 mg/g, 2-4 eritrocitos/campo con 2% acantocitos, y anticuerpos anti-MBG < 3,0 AU/mL.

Discusión

La EAMBG es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual de 1 caso por millón de habitantes^{1,2}.

Tradicionalmente, su recurrencia ha sido considerada extremadamente rara. Sin embargo, en los últimos años han aparecido reportes de casos de recurrencia de esta enfermedad. En un estudio retrospectivo inglés de pacientes tratados con plasmaféresis, ciclofosfamida y corticoides, con mediana de seguimiento de 90 meses, 2 de 71 pacientes recurrieron (2,8%)⁴. En contraste, en un estudio retrospectivo italiano 2 de 10 pacientes con EAMBG, recurrieron a 12 meses⁵.

Por otro lado, en un estudio retrospectivo inglés al comparar tres grupos de vasculitis: ANCA (n = 568), EAMBG (n = 41) y vasculitis con ambos anticuerpos positivos (n = 37), a 4,8 años de seguimiento solo recurrieron aquellos con vasculitis ANCA o con ambos anticuerpos positivos⁶. Asimismo, en otro estudio retrospectivo

inglés de 43 pacientes con EAMBG, de los cuales 9 tenían también anticuerpos ANCA positivos, 2 de esos 9 pacientes (22%) con ambos anticuerpos positivos recurrieron a 54 meses de seguimiento, comparado con ninguno de los otros pacientes con 27 meses de seguimiento⁷.

En relación a la recurrencia de la enfermedad con anticuerpos anti-MBG negativos, se han propuesto distintas hipótesis de por qué podrían no detectarse, entre las que destacamos:

- i) La sensibilidad de los test utilizados es menor a 100%, por lo que algunos anticuerpos pueden no ser detectados. Esto podría explicarse por la falta de epítopes que reaccionen con los anticuerpos altamente específicos para la MBG humana⁸.
- ii) Los anticuerpos presentes en la recurrencia no son de los subtipos más frecuentemente relacionados a la aparición de la enfermedad, Ig1 o IgG3, si no IgA o IgG4, los que no son detectados por los tests convencionales⁹.
- iii) Desaparición de los anticuerpos de la circulación sanguínea al momento de la presentación clínica de la enfermedad, por encontrarse mayoritariamente depositados en los alvéolos y/o glomérulos, considerando que la vida media de éstos en la sangre es menor a la que tienen en el riñón. Así, si la muestra sanguínea se toma posterior a su desaparición en el plasma, no son detectados^{3,9}.

Por otro lado, cabe mencionar que en estudios previos se habría postulado que los anticuerpos anti-MBG serían más una consecuencia de la enfermedad que su causa, siendo el proceso fisiopatológico subyacente a la enfermedad lo que permitiría una exposición de los antígenos de la membrana basal, con la consiguiente formación de anticuerpos hacia éstos¹⁰.

En relación al caso presentado, el paciente no era fumador, pero sí tenía una probable exposición a hidrocarburos por trabajar en minería, teniendo en cuenta que ambos son factores de riesgo reportados en la literatura para recurrencia de EAMBG². Llama la atención que en el debut de su enfermedad se hayan detectado anticuerpos anti-MBG en plasma y presencia de anticuerpos anti-MBG subtipos IgG1 e IgG3 en la biopsia renal, mientras que en su recurrencia los anticuerpos anti-MBG fueron persistentemente negativos usando diferentes técnicas (ELISA,

Inmunoblot e Inmunoensayo en Clínica Mayo). Tampoco se detectó la presencia de anticuerpos ANCA o anti Scl 70, descritos en otros casos de recurrencia^{11,12}.

Una de las limitaciones del manejo de pacientes sero-negativos es la dificultad para definir el número de plasmaféresis.

En conclusión, este caso recalca la importancia de mantener una alta sospecha diagnóstica de recurrencia de EAMBG si la clínica es compatible, especialmente en pacientes fumadores y/o expuestos a hidrocarburos, aún cuando los anticuerpos anti-MBG no sean detectables en plasma. Es relevante dado que, si bien son casos muy raros, la recurrencia puede aparecer hasta después de 10 años y puede ser muy grave, requiriendo manejo de soporte respiratorio y renal¹³.

Referencias

1. Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney international* 2003; 64: 1535-50.
2. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1162-72.
3. Glasscock RJ. Atypical anti-glomerular basement membrane disease: lessons learned. *Clin Kidney J* 2016; 9: 653-6.
4. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Annals of internal medicine* 2001; 134: 1033-42.
5. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, Racanelli V. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1101-8.
6. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney international* 2017; 92: 693-702.
7. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, Jayne D, Farrington K. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 2015; 30: 814-21.
8. Benz K, Amann K, Dittrich K, Hugo C, Schnur K, Dotsch J. Patient with antibody-negative relapse of Goodpasture syndrome. *Clin Nephrol* 2007; 67: 240-4.
9. Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S, Selga D, Mölne J, Wieslander J, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 289-93.
10. Simpson LO. Diagnosis of Goodpasture's syndrome. Do anti-GBM antibodies have pathogenic significance in this disorder? *Nephron* 1982; 32: 273-6.
11. Stolk M, Carl D, Massey HD. Antibody-negative Goodpasture's disease. *NDT Plus* 2010; 3: 253-6.
12. Vega Stieb J, Goecke Saavedra H, Méndez Olivieri G. Fever of unknown origin secondary to type I crescentic glomerulonephritis and anti-Scl 70 antibodies without clinical manifestations of systemic sclerosis. *Clinical and experimental nephrology* 2008; 12: 388-92.
13. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 573-8.