

Síndrome de Goodpasture. Etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento

Goodpasture Syndrome. Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment

Autor

María Pilar Molinedo Quílez^{1*}, Marta Molinedo Quílez^{2*}

1. Hospital Universitario Royo Villanova de Zaragoza

2. Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

Resumen

Introducción: La enfermedad de Goodpasture, también llamada enfermedad antimembrana basal glomerular, es una enfermedad rara autoinmune. Se caracteriza por la triada: hemorragia pulmonar, glomerulonefritis proliferativa y anticuerpos anti-MBG. La manifestación pulmonar está relacionada con efectos detonantes de tipo irritativo, como el tabaquismo. Los síntomas más conocidos son la hemoptisis, tos, disnea y fatiga. A nivel renal se manifiesta por afectación renal, disuria, hematuria, proteinuria, edema de miembros pélvicos y torácicos, e hipertensión y dolor de la fosa renal. El diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos anti-MBG en plasma y/o tejido renal. Para el diagnóstico del síndrome de Goodpasture verdadero se necesita que estén presentes las enfermedades renales y pulmonares (la triada al completo). **Objetivo:** Identificar la etiología, clínica y método de diagnóstico de este síndrome, así como determinar cuál es el tratamiento apropiado. **Metodología:** Se revisaron los artículos que contenían las palabras clave seleccionadas al comienzo del estudio. De todos ellos, se incluyeron los que cumplían con los requisitos de inclusión establecidos, que son fecha de publicación e idioma. **Resultados y conclusiones:** Tres meses de tratamiento completo es normalmente suficiente para suprimir la producción de anticuerpos anti-MBG y disminuir el porcentaje de recaídas. Se mantiene durante 6-9 meses el uso de corticoesteroides. Es importante mantener la estabilidad hemodinámica y una adecuada oxigenación con soporte de la vía aérea. El manejo con ventilación mecánica en la fase aguda es necesario para mantener la función de la vía aérea.

Palabras clave: Síndrome de goodpasture. Enfermedad antimembrana basal glomerular. Glomerulonefritis proliferativa. Anticuerpos anti-MBG.

Abstract

Introduction: Goodpasture's disease, also called anti-glomerular basement membrane disease, is a rare autoimmune disease. It is characterized by the triad of pulmonary hemorrhage, proliferative glomerulonephritis, and anti-GBM antibodies. The pulmonary manifestation is related to irritant triggering effects, such as smoking. The best-known symptoms are hemoptysis, cough, dyspnea, and fatigue. Renal involvement includes dysuria, hematuria, proteinuria, edema of the pelvic and thoracic limbs, hypertension, and pain in the renal fossa. Diagnosis is based on the presence of anti-GBM antibodies in plasma and/or renal tissue. Diagnosis of true Goodpasture's syndrome requires the presence of both renal and pulmonary diseases (the complete triad). **Objective:** To identify the etiology, clinical features, and method of diagnosis of this syndrome, as well as to determine the appropriate treatment. **Methods:** A literature review of articles found in different databases was carried out. Articles containing the selected keywords were reviewed. Those meeting our inclusion criteria - date of publication and language - were included in the study. **Results and Conclusion:** Early treatment impacts overall survival. Current therapy includes plasmapheresis, associated with high-dose corticosteroids and cytotoxics to reduce the formation of new antibodies. Three months of complete treatment is usually sufficient to suppress the production of anti-GBM antibodies and decrease the relapse rate. Corticosteroids are maintained for 6-9 months. It is important to maintain hemodynamic stability and adequate oxygenation with airway support. Management with mechanical ventilation in the acute phase is necessary to maintain airway function.

Key words: Goodpasture syndrome. Anti-glomerular basement membrane disease. Proliferative glomerulonephritis. Anti-GBM antibodies.

*Correspondencia

Maria Pilar Molinedo Quílez
E-mail: mpmolinedo@hotmail.com

Fecha de recepción: 09/09/2021
Fecha de aceptación: 29/09/2023
Disponible en internet: 30/01/2024

Rev. Enfuro 2024; 142:11-14
www.revistaenfuro.com

Introducción

La enfermedad de Goodpasture, también llamada enfermedad antimembrana basal glomerular, es una enfermedad rara autoinmune. Se caracteriza por la triada: hemorragia pulmonar, glomerulonefritis proliferativa y anticuerpos anti-MBG.

Fue descrita en 1919 por Ernest Goodpasture como glomerulonefritis rápidamente progresiva. En 1958 se acuñó el nombre actual, Síndrome de Goodpasture, para describir una enfermedad con afección renal, mediante el desarrollo de glomerulonefritis, asociada con hemorragia de origen pulmonar.

Se trata de un subtipo de vasculitis sistémica de pequeño vaso, cuya patogenia se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos a la membrana basal glomerular y alveolar.

Se considera una enfermedad por hipersensibilidad, cuya etiología no se conoce por completo. Sin embargo, se diferencia de los demás de su tipo en que se conoce con exactitud el blanco de ataque inmunológico. La evaluación del pronóstico tiene poca evidencia, pero se sabe que la mayoría de los casos progresa de forma invariable hacia una insuficiencia renal terminal.

Epidemiología

Su incidencia es de 0.5-1 casos por millón de habitantes, lo que la convierte en una enfermedad poco frecuente. Presenta alta mortalidad debido a las características clínicas que manifiesta.

Su distribución es bimodal, con picos de incidencia en la tercera y séptima décadas de vida, y su desarrollo se relaciona con distintos factores genéticos y ambientales. Afecta en un 60-80% a hombres jóvenes, entre 18-35 años principalmente. Afecta más a población caucásica y asiática, siendo raro en población africana.

De 60 a 80% de los pacientes tienen sintomatología pulmonar y renal; entre un 20-40% solo renal; y menos de un 10% solo de tipo pulmonar. Típicamente, esta entidad se describe como una enfermedad de una sola crisis, con una tasa de recurrencia inferior al 3%. Tiene una mortalidad del 80% en seis meses, la mitad por hemorragia alveolar difusa, y el resto por insuficiencia renal.

Fisiopatología

Es una enfermedad de tipo inmunitario, con presencia de anticuerpos anti-MBG (membrana basal glomerular). El último factor determinante de exposición se desconoce, aunque se cuenta con una teoría multifactorial, que va desde el ámbito congénito hasta el factor transcripcional.

El proceso autoinmune no siempre es inmediato, se ha encontrado la presencia de inmunoglobulinas anti-MBG años antes de presentar las manifestaciones clínicas, por lo que se plantea un fenómeno de tolerancia, en el cual el desarrollo de la inmunidad no se genera de forma inmediata, sino posterior a la exposición a un nuevo desencadenante o asociación con otra enfermedad autoinmune. La hemorragia alveolar difusa se presenta más en los pacientes que fuman y en los que tienen exposición a hidrocarburos volátiles.

Clínica

En algunos pacientes, los síntomas respiratorios aparecen semanas o meses antes de que las manifestaciones renales sean evidentes.

La manifestación pulmonar está relacionada con efectos detonantes de tipo irritativo, como el tabaquismo. Los síntomas más conocidos son la hemoptisis, tos, disnea y fatiga. La hemorragia alveolar afecta al 66% de los pacientes; sin embargo, ocurren casos de forma aislada con daño renal.

La hemorragia alveolar usualmente contiene fibrina intraalveolar, hemosiderina en paredes alveolares y macrófagos alveolares. Macroscópicamente, los pulmones pesan más de lo normal, y muestran zonas de consolidación pardo-rojizas.

También se da taquipnea y cianosis en casos graves, y anemia por falta de hierro cuando se produce la hemorragia intraalveolar crónica.

A nivel renal se manifiesta por afectación renal, disuria, hematuria, proteinuria, edema de miembros pélvicos y torácicos, e hipertensión y dolor de la fosa renal.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos anti-MBG en plasma y/o tejido renal. Para el diagnóstico del síndrome de Goodpasture verdadero se necesita que estén presentes las enfermedades renales y pulmonares (la triada al completo).

La exploración física generalmente es normal, aunque a veces se pueden escuchar subcrepitaciones, un soplo sistólico que sugiere estenosis mitral o evidencia de hipertensión pulmonar. La hemorragia alveolar difusa se presenta con disnea, tos y hemoptisis, pudiendo presentar dolor en flancos, y puede haber progresión a fallo respiratorio agudo.

La gasometría muestra disminución de PO₂, y en la broncoscopia se puede ver sangrado. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales difusos, de predominio central en el pulmón, simétricos habitualmente. La TC proporciona mayor definición de estas imágenes. La fibrobroncoscopia con extendido de líquido evidencia macrófagos cargados con siderina.

En la analítica de orina se puede identificar hematuria, proteinuria y leucocituria. El sedimento urinario telescopado se requiere para confirmar la presencia de hematíes dismorfos y cilindros eritrocitarios y leucocitarios.

El diagnóstico se confirma con una biopsia pulmonar con la presencia de IgG lineal e inmunofluorescencia de anticuerpos anti-MBG de las paredes septales con la técnica ELISA o por radioinmunoensayo.

Objetivo del estudio

Este estudio se plantea como objetivo identificar la etiología, clínica y método de diagnóstico de este síndrome, así como determinar cuál es el tratamiento apropiado.

Método

Diseño del estudio

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos seleccionados de diferentes bases de datos, así como se obtuvo información de diversas páginas web de interés.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica ya que nos pareció la forma más adecuada de aproximarnos al conocimiento de este tema, con carácter descriptivo y retrospectivo, realizando una investigación documental y una valoración concisa y objetiva de las investigaciones seleccionadas sobre diferentes aspectos.

tos del síndrome de Goodpasture. Para ello, se utilizaron las siguientes bases de datos: Pubmed, Cuiden, Scielo, Dialnet, Redalyc, Science Direct.

Para proceder a la selección, se revisaron los abstracts, y en caso de interés, los artículos completos con el fin de describir si la información que contenían era relevante. La información analizada se estructuró según contuviesen datos epidemiológicos, sobre la magnitud del problema, sobre los factores de riesgo, o sobre factores relacionados con los procesos de intervención.

Las palabras clave utilizadas fueron: "síndrome goodpasture", "enfermedad antimembrana basal glomerular", "glomerulonefritis proliferativa", "anticuerpos anti-MBG", "Goodpasture disease". El operador booleano usado fue "and".

Como límite se ha establecido idioma (español) y fecha de publicación (a partir del 2001). Los criterios de lectura y evaluación crítica han sido que cumpliera los límites establecidos para la estrategia de búsqueda, y posteriormente que los artículos aportasen datos sobre estudios acerca del tratamiento del trastorno. Los criterios de exclusión han sido el no cumplimiento de los límites establecidos al comienzo.

Desarrollo temporal del estudio

El trabajo se desarrolló durante el periodo de enero a marzo de 2021. La información se ha ido organizando según hablase de definición y datos objetivos, epidemiología, clínica, diagnóstico y datos sobre el tratamiento establecido en estos pacientes.

Resultados y conclusiones

Destacamos los datos que se repiten en distintos estudios valorados con respecto al tratamiento de este síndrome:

El tratamiento temprano influye significativamente en la supervivencia global de los pacientes. La terapia actual comprende la plasmaféresis, complementada con altas dosis de corticoides y agentes citotóxicos, destinados a reducir la formación de nuevos anticuerpos. La plasmaféresis se administra diariamente durante 14 días, o hasta que se observe una disminución en los niveles de anticuerpos. Además, las transfusiones de sangre resultan esenciales para mantener los niveles de hemoglobina, mitigar la hipoxia y prevenir el colapso circulatorio.

A pesar de que no siempre es posible detener el sangrado completamente, la plasmaféresis resulta útil para reducir los anticuerpos circulantes en la membrana basal alveolar. Esta se realiza junto con la administración de metilprednisolona, aunque su efectividad está sujeta a cierta controversia. Paralelamente, se administra ciclofosfamida en conjunto con la plasmaféresis, con el objetivo de prevenir un efecto rebote en la supresión de inmunoglobulinas.

Tres meses de tratamiento completo es normalmente suficiente para suprimir la producción de anticuerpos anti-MBG, para disminuir el porcentaje de recaídas. Se mantiene durante 6-9 meses el uso de corticoesteroides.

Es importante mantener la estabilidad hemodinámica y una adecuada oxigenación con soporte de la vía aérea. El manejo con ventilación mecánica en la fase aguda es necesario para mantener la función de la vía aérea.

La guía de práctica clínica Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) describe que hay pruebas de moderada calidad de que la plasmaféresis acompañada de inmunosupresión intensa mejora la supervivencia del paciente. Además, describe que los pacientes con esta alteración deben tratarse

como terapia de elección con plasmaféresis, corticosteroides y ciclofosfamida, ya que un tratamiento precoz con ello repercute en la supervivencia de ellos. Sin embargo, no hay evidencia definitiva del beneficio de la plasmaféresis cuando solo hay signos menores de la hemorragia pulmonar.

La guía realizada por la American Society for Apheresis también establece dicha combinación como el tratamiento de elección en estos pacientes, además de la necesidad de una temprana implantación de la plasmaféresis para que la alteración renal no sea irreversible.

BMJ Best Practice apunta en la misma dirección en cuanto al tratamiento del síndrome, la mayor diferencia radica en que deja el uso de citotóxicos a la espera de la confirmación mediante biopsia del diagnóstico, en vez de comenzar la terapia completa de forma precoz.

Kaplan, Appel y Pusey en su estudio establecen igualmente un beneficio de estos pacientes con el tratamiento mediante las tres terapias conjuntas.

Los distintos estudios evaluados coinciden en que la plasmaféresis se debe realizar durante un tiempo de unas dos semanas, aunque supeditado a que el número de anticuerpos se reduzca de forma considerable, y el intercambio que debe producirse para que sea eficaz debe ser de unos 4 litros al día.

Para pacientes con disfunción renal severa está indicada la hemodiálisis a largo plazo, así como el trasplante renal.

Aunque lo cierto es que existe muy poca evidencia sobre el pronóstico de estos pacientes. La poca que hay, sugiere que la lesión pulmonar probablemente responda mejor a terapia con plasmaféresis y agentes citotóxicos que la enfermedad renal. La terapia es efectiva en el 90% de los casos, con preservación de la función renal en la mayoría de los pacientes.

Las secuelas respiratorias secundarias a la hemorragia alveolar difusa son infrecuentes. El grado evidente de disfunción pulmonar es un buen indicador del pronóstico.

En pacientes más graves o en los que no se inició tratamiento en el momento adecuado, el trasplante renal es una opción que mejora la supervivencia hasta en un 90%. Sin tratamiento la mayoría fallecen a corto plazo por severa hemorragia pulmonar. Aquellos pacientes que sobreviven al evento agudo tienen una supervivencia del 75% a los 2 años.

Financiamiento

El presente artículo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

- **Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.
- **Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.
- **Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Pérez-Suárez G, Marrero D, Rodríguez R, Delgado P, Cobo M, González-Posada JM, et al. Síndrome de Goodpasture asociado con vasculitis cerebral ANCA negativa. *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2010 [citado 2021 Feb 21];30(5):584-587. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000500016&lng=es.
2. Otero RR, Morangues JR, Avila E, Contreras D, Paniagua MJ, Barragán A, et al. Síndrome de Goodpasture: un enfoque pulmonar. *Neumología y cirugía de tórax*. 2006 [citado 10 Mar 2021];65(4):178-185. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2006/nt064e.pdf>
3. Prego J, Otormin M. Hemosiderosis pulmonar: Síndrome de Goodpasture. *Arch Pediatr Urug* [Internet]. 2001 Nov [citado 2021 Feb 24];72(1):S75-S78. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492001000500013&lng=es.
4. Tagle R, Arancibia T, Fischman A, Vázquez S, Chahuán J, Méndez GP, et al. Recurrencia de Síndrome de Goodpasture con negativización de anticuerpos anti-membrana basal glomerular: Caso clínico. *Rev méd Chile* [Internet]. 2019 Mar [citado 2021 Mar 6];147(3):390-394. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000300390&lng=es.
5. Guallar AM, Izquierdo J, Beramendi F, Estabén V, Perova Y, Martínez MV. *Medicina general y comunitaria* [edición digital]. 2020 [Citado 2021 Mar 10];9(4). Disponible en: <http://mgyf.org/enfermedad-antimembrana-basal-glomerular-con-hemorragia-alveolar-aislada/>
6. Arredondo-Ruiz P, González-Galván LM, Chac-Lezama G, Molina-Villena A, Sáenz-Castro M, Pérez-García JA, et al. Síndrome de Goodpasture atípico como reto diagnóstico. *Med interna Méx* [revista en la Internet]. 2017 Feb [citado 2021 Mar 6];33(1):116-120. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000100116&lng=es.
7. Restrepo CA, Duque JD. Libro Nefrología Básica 2. Capítulo: Síndrome Goodpasture. Asociación Colombiana de Nefrología. 2017. [Citado 2021 Mar 10]. Disponible en: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2020/04/Sindrome-de-goodpasture.pdf>
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012 [Citado 2021 Mar 18];2(2):139-274. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GN-Guideline-English.pdf>
9. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-Smith L, Delaney M, Dunbar NM, Witt V, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*. 2016 [Citado 2021 March 20];31(3):149-62. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi>
10. Goodpasture's disease. *BMJ Best Practice* [Internet]. [Citado 2021 Apr 02]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/info/>
11. Kaplan AA, Appel GB, Pusey CD. Treatment of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease [Internet]. 2011 [citado 2021 Mar 18]. Disponible en: <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?0/27/432?source=HISTORY>