

**INSTITUTO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
FUNDACIÓN H. A. BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA**



**FUNDACION H. A. BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA**

**CATEDRA DE ANATOMIA PATOLOGICA
Y FISIOPATOLOGIA HUMANA**

Titular: Prof. Dr. Héctor A. Barceló

Adjunto: Prof. Dr. Marcelo Macías

Asistente: Prof. Dr. Enrique Bedini

Dra. Karina Elizondo

Jefe de trabajo práctico: Dr. Pedro Dito

Dra. Eugenia Coletes

SÍNDROME DE GOODPASTURE

Integrantes

- Laryssa De Sarom Guimarães Viana
- Paulo de Antônio Lopes
- Pablo Ribeiro de Sousa Alves Dos Santos
- Joyce Duarte Leite

Sumario

1. Introducción.....	2
2. Epidemiología.....	3
3. Fisiopatología.....	6
4. Características clínicas.....	8
5. Algoritmo diagnóstico.....	8
6. Anatomía patológica.....	9
7. Conclusión.....	11

Introducción

Los estudios sobre la enfermedad y diversidad de presentación de casos de Goodpasture fueron vitales para diagnosticar y enfocar tratamiento adecuado para enfermedades y síndromes que presentan concomitantemente síntomas y signos renales y pulmonares rápidamente progresiva en asociación con la presencia de anticuerpos contra la membrana basal glomerular (anti-GBM) y otra membrana basal capilar (aunque es raro, es una enfermedad inmunológica muy grave¹). Se cree que es el resultado de un insulto ambiental en una persona con susceptibilidad genética asociado al antígeno leucocitario humano (HLA) serotipo HLA-DR15. Se requiere un insulto inicial a la vasculatura pulmonar para la exposición de los capilares alveolares a los anticuerpos anti-GBM. Dentro de factores ambientales que pueden conducir a tal exposición incluyen exposición a disolventes orgánicos o hidrocarburos, tabaquismo e infección (p. Ej., Influenza A2).

Del 60 al 80% de los pacientes tienen manifestaciones clínicas aparentes de enfermedad pulmonar y renal, el 20-40% tiene enfermedad renal sola y menos del 10% tiene una enfermedad que se limita a los pulmones. La enfermedad contra GBM ocurre con mayor frecuencia en personas blancas que en personas de piel oscura, pero también puede ser más común en ciertos grupos étnicos, como los maoríes de Nueva Zelanda. La distribución por edades es bimodal, 20-30 años y 60-70 años. La prevalencia de la

¹ *Pruebas de diagnóstico e interpretación de pruebas de autoinmunidad. Castro C, Gourley M J Allergy Clin Immunol. Febrero de 2010; 125 (2 Suppl 2): S238-47.*

enfermedad es más alta en los hombres en el grupo de menor edad y en las mujeres en el subgrupo de mayor edad².

El diagnóstico puede establecerse con la clínica como la presencia de hemorragia pulmonar, radiografía pulmonar, laboratorio, biopsia renal y resultados positivos de anticuerpos anti-GBM. El tratamiento de este síndrome debe iniciarse tan pronto como sea posible utilizando una combinación de terapia con corticosteroides, citostáticos y plasmaféresis³ generando disminución considerable de 90 a 20% de la mortalidad.

Epidemiología

El patólogo Ernest William Goodpasture trató de una paciente del sexo femenino de 18 años que presentó tos, fiebre, hemoptisis y glomerulonefritis en el año de 1910, pero la síndrome de Goodpasture solo fue acepto como epónimo de Síndrome Renal-Pulmonar en 1958 cuando Stanton y Tange publicaron un informe sobre un grupo de pacientes que presentaron características similares a los relatados por doctor Goodpasture pero la patogenia no quedó aclarada hasta 1964, cuando se encontró que algunos de esos pacientes presentaban un depósito lineal de inmunoglobulina IgG que podía detectarse por inmunofluorescencia en la membrana basal del glomérulo renal, siendo este el signo patognomónico. A partir de ahí la enfermedad renal y afección sistémica inflamatoria que conllevan las vasculitis fueron vinculadas con las hemorragias pulmonares.

El síndrome de GBM es una enfermedad poco frecuente (0,5-1 casos por millón/año) tanto en la población blanca europea como en la asiática, suele afectar más hombres del grupo de edad más joven y en las mujeres del subgrupo de mayor edad siendo la distribución de edades bimodal en uno lineal entre 20 a 30 años y 60 a 70 años

Un subgrupo de pacientes es doblemente positivo para anticuerpos anti-GBM y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. La edad máxima de incidencia para este subgrupo es de 60 a 70 años, con predominio masculino.

El daño pulmonar y renal se manifiestan de manera concomitante en 50 a 60% de los casos, pero puede haber sólo una de las dos alteraciones⁴

² Hudson BG, Kalluri R, Gunwar S, Noelken ME, Mariyama M, Reeders ST *Riñón Int.* 1993 Jan; 43 (1): 135-9.

³ wainson CP, Robson JS, Urbaniak SJ, Keller AJ, Kay AB *Clin Exp Immunol.* 1978 mayo; 32 (2): 233-42.

⁴ . La hemorragia alveolar concomitante está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes y es una característica definitoria del síndrome de Goodpasture. (A Review of Clinical and Imaging Features of Diffuse Pulmonary Hemorrhage. Samuel Reisman, MD1, Michael Chung, MD2, Adam Bernheim, MD2.2020)

Factores predeterminantes

- Enfermedades anti-GBM permanecen indeterminadas, aunque la exposición al tabaco, inhalación de cocaína, exposición a disolventes tóxicos e hidrocarburos, algunos medicamentos como anticuerpos monoclonales y citostáticos, litotricia extracorpórea y toxinas influyen en la aparición, progresión de la enfermedad y desarrollo de anticuerpos cuando las susceptibilidades genéticas subyacentes están presentes

- Pacientes con genes HLA-DR15 y DR4 parecen que tienen un riesgo mayor de padecerla y los DR1 y DR7 presentan menor riesgo de desarrollar el síndrome o tener complicaciones ante cuadro clínico inflamatorio de las vías aéreas⁵

Como en algunos casos los pacientes desarrollan un cuadro gripal o una infección respiratoria puede confundirse con una neumonía adquirida en la comunidad porque algunos pacientes pueden tener como cuadro clínico dolor torácico, auscultación en toda el área pulmonar, disminución del murmullo vesicular, disnea, hemoptisis, dolor en hemitórax derecho, tos con expectoraciones mucopurulentas, cefalea, marcada debilidad general, múltiples estertores crepitantes basales y signos vitales de fiebre de hasta 38°C con una frecuencia cardíaca de 110 latidos /minuto por ejemplo.

Vasculitis asociadas a ANCA

- La AAV es una enfermedad poco común con una incidencia de aproximadamente 20 por millón de habitantes por año en Europa y América del Norte con una ligera preponderancia masculina (proporción hombre-mujer de entre 1,07:1 y 1,48:1). La incidencia aumenta con la edad, con un pico en el rango de edad de 60 a 70 años. La AAV es más común en poblaciones blancas y asiáticas y menos comunes en poblaciones afroamericanas, y tiene marcada variación geográfica, siendo el GPA (granulomatosis con poliangitis) más común en el norte de Europa y Australia/Nueva Zelanda, mientras que el MPA (poliangitis microscópica) es más común en el sur de Europa y Asia. No está claro si esto representa diferencias genéticas u otros factores ambientales, como los niveles de vitamina D y la exposición al sol, pero se sabe que AAV tiene predilección por el riñón generando que 75% de los pacientes posean afectación renal caracterizada por glomerulonefritis rápidamente progresiva.⁶

- Los ANCA son autoanticuerpos predominantemente IgG dirigidos contra constituyentes de gránulos de neutrófilos, lisosomas y de monocitos dirigidos al α 3-Cadena de colágeno tipo IV en GBM, membranas basales alveolares o ambas. Los gránulos primarios de neutrófilos contienen una variedad de proteínas antibacterianas, que incluyen lisozima,

⁵ . Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances. *Medicine* (Baltimore) 1994; 73:171–185 11. Charney DI, Border WA. Goodpasture's syndrome. In: Suki WN, Massry SG, eds. *Therapy of renal diseases and related disorders*. Springer, 1998:401–411

⁶ . Vasculitis asociada a ANCA: plan de estudios básico para 2020 National kidney foudation. Duvuru Gita, J.Ashley Jefferson.

MPO (mieloperoxidasa), serina proteinasas neutras (PR3, elastasa y cathepsina G) e hidrolasas ácidas (cathepsina B y D). Pueden desarrollarse autoanticuerpos contra cualquiera de estas proteínas, pero los anticuerpos clínicamente relevantes están dirigidos contra MPO, antígeno del ANCA-P y PR3, antígeno del ANCA-C. Un estudio global informó que MPO-ANCA (Autoanticuerpos anti-mieloperoxidasa) era demasiado común en personas japonesas, chinas y del sur de Europa que en personas del norte de Europa.⁷

En la AAV puede ocurrir expresión en codominancia de dos o más tipos de anticuerpos ANCA entonces la investigación concomitante de estos unido a la realización de biopsia renal permitió la identificación de pacientes doblemente positivos (DPP). El manejo óptimo de pacientes DPP con vasculitis de vasos pequeños ahora se basa en la identificación de subgrupos clínicos y/o biológicos específicos, que pueden brindar perspectivas para terapias dirigidas específicas y diferentes mejorando el pronóstico de estos pacientes. Dentro de los subtipos muestran diferentes patrones de aparición entre las poblaciones, en el sur de Europa y Japón, la poliangeitis microscópica es más común que la granulomatosis con poliangeitis, mientras que, en las otras poblaciones, la granulomatosis con poliangeitis es la forma más común y la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis es la menos común⁸

- Enfermedad por Ac-AMBG (anticuerpos anti membrana basal glomerular): La existencia de anticuerpos circulantes que actúan de modo directo contra un antígeno intrínseco de la membrana basal glomerular, provocando una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) aguda y oligúrica acompañada de HAD (hemorragia alveolar difusa) es característica de este trastorno del sistema inmune. La frecuencia de aparición es un caso por millón de habitantes en todo el mundo y mayoritariamente entre 20 a 30 años y de la 5° a 6° década de vida. La gran mayoría de los enfermos que tienen HAD por SGP son fumadores activos ocurriendo en 50% de los casos simultáneamente HAD y GN siendo una explicación del porqué alrededor del 20% de los casos de GN rápidamente progresiva son por Ac AMBG1

-Enfermedad por poliangeitis microscópica (PAM): Es rara (cerca de 13 a 19 casos/millón). La poliarteritis microscópica afecta los pequeños vasos y es pauci-imune (no se observa deposición de inmunoglobulina en el tejido de la biopsia). La prevalencia es desconocida. Tiene incidencia anual de cerca de 1/100, 000 de habitantes en el mundo y una edad media de inicio de 50-60 años de edad. El inicio de MPA (poliangeitis microscópica) en edad pediátrica (<10 años) es infrecuente. Los riñones son afectados hasta 90% de los pacientes. Clínicamente presenta hematuria, proteinuria (> 3 g/24 horas) y cilindros hemáticos. Sin exacto diagnóstico y tratamiento, la insuficiencia renal

⁷ . Pearce, FA, Craven, A., Merkel, PA, Luqmani, RA & Watts, RA Diferencias étnicas y geográficas globales en las presentaciones clínicas de la vasculitis asociada con anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos. Reumatología 56 , 1962–1969.

⁸ . Richard A Watts, Gülen Hatemi, Jane C. Burns y Aladino J. Mohammad Nature Reviews Reumatología volumen 18 , paginas22–34 (2022)

puede progresar rápidamente, sin embargo, con diagnóstico y tratamiento temprano, el pronóstico es mejor. La inducción de la remisión ocurre en 80% de los dolientes. El 20-30% de los pacientes tiene una recaída dentro de 2 años de remisión, pero con tratamiento óptimo este porcentaje se reduce. La sobrevida de cinco años varía de 75-85%.⁹

-Enfermedad por GW (granulomatosis de Wegener): es una vasculitis sistémica de arterias medianas y pequeñas y también de arteriolas, vénulas y capilares. La incidencia estimada de la enfermedad oscila entre 4.9 y 10.5 por millón de personas por año. La edad media al tiempo del diagnóstico es de 40 a 55 años, aunque personas de cualquier edad pueden estar afectadas. El compromiso pulmonar se produce aproximadamente en el 90% de los casos, predominantemente en forma de nódulos, y la HAD se observa en alrededor del 10%. La afectación renal en forma de GN necrotizante ocurre aproximadamente en el 80% de los pacientes.

-Enfermedad por IgAV: Se trata de una inflamación de vasos pequeños generada por el depósito perivascular de IgA y la activación de los leucocitos PMN, específicamente los neutrófilos. Puede presentarse como vasculitis sistémica (púrpura de Henoch-Schönlein), como una variación restringida a la piel o como variante restringida a los riñones llamada de nefropatía IgA. El IgAV sistémico afecta a los niños con más frecuencia que a los adultos (150 a 200 por 1; incidencia de 1 en 1 millón/año) y unos años conduce a la enfermedad renal crónica.

Fisiopatología

La enfermedad es una patología autoinmune caracterizada por autoanticuerpos dirigidos contra la membrana basal glomerular y alveolar. Esta es una reacción clásica de tipo II en la clasificación de Gell y Coombs de reacciones antígeno-anticuerpo que se puede visualizar como el depósito lineal de inmunoglobulina a lo largo de la membrana basal glomerular y las membranas basales alveolares con técnica de IFI. Al ocurrir la unión de los epítomos reactivos de los Ac en las membranas basales se 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.

Clínicamente los pacientes manifiestan síntomas respiratorios como disnea, fiebre, hematuria y tos, 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.

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 (como

⁹ . https://www.orpha.net/consor/cgi bin/OC_Exp.php?lng=PT&Expert=727

infecciones bacterianas o toxicidad por fármacos). Una hemorragia alveolar verdadera usualmente contiene fibrina intraalveolar, hemosiderina en las paredes alveolares y macrófagos alveolares altamente cargados con hemosiderina.

La unión preferencial a las membranas basales alveolar y glomerular parece estar causada por una mayor accesibilidad de los epítomos y una mayor expansión de las unidades de colágeno alfa3 tipo IV. Además, las cadenas de colágeno alfa3 de las membranas glomerular y basal están integradas estructuralmente de tal manera que son más accesibles a los anticuerpos circulantes.

En condiciones normales, el endotelio alveolar es una barrera para los anticuerpos anti membrana basal. Sin embargo, con el aumento de la permeabilidad vascular, la unión de anticuerpos a la membrana basal se produce en los alvéolos. Por lo tanto, para el depósito de anticuerpos se requiere una lesión pulmonar inespecífica adicional que aumente la permeabilidad alvéolo-capilar.

Existe fuerte evidencia de que la genética juega un papel importante. Los pacientes con tipos específicos de antígeno leucocitario humano (HLA) son más susceptibles a la enfermedad y pueden tener un peor pronóstico.

La enfermedad de Goodpasture está estrechamente relacionada con el alelo DRB1 1501 y, en menor medida, con el alelo DRB1 1502. Aunque existe una fuerte asociación entre la enfermedad anti-GBM y HLA DRB1 1501, este alelo está presente en hasta un tercio de los individuos de las poblaciones blancas. Por lo tanto, está claro que se requieren factores adicionales, ya sean genéticos o ambientales, para la expresión de la enfermedad.

También cabe destacar que HLA-B7 se encuentra con mayor frecuencia y se asocia con una nefritis anti-GBM más grave.

AAV (vasculitis asociada a ANCA): La causa y la patogenia son multifactoriales y están influenciadas por la genética, los factores ambientales y las respuestas del sistema inmunitario innato y adaptativo. Los ensayos controlados aleatorios en las últimas 2 décadas han refinado la terapia de AAV y transformado de una enfermedad fatal a una enfermedad crónica con curso recurrente y morbilidad asociada

EAMBG: 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. La enfermedad por anticuerpos anti membrana basal glomerular es un trastorno inmunológico caracterizado por la presencia de anticuerpos circulantes, que actúan directamente contra un antígeno intrínseco de la membrana basal glomerular, provocando una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP).

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Goodpasture por lo general, presentan una afección a nivel pulmonar que antecede las manifestaciones renales, principalmente en los pacientes fumadores y suele presentar como síntoma más recurrente la hemoptisis, que se da por la hemorragia pulmonar característica de la propia síndrome, la hemorragia puede ser mínima o masiva, y va generar otros signos y síntomas, como disnea (por el sobrellenado alveolar), palidez de la piel, fatiga, fiebre, y hasta anemias por la pérdida de hemoglobina circulante (se observa también una disminución en la PO₂ al realizar la gasometría)

Además, las manifestaciones renales suelen ocurrir en intervalos de semanas o meses después de las pulmonares, producidas por el mal funcionamiento renal, generada principalmente por GNRE (glomerulonefritis rápidamente evolutiva), un síndrome nefrítico que se manifiesta con la presencia de hematuria (mayor a 3grs/día), HTA (hipertensión arterial), edemas localizados, oliguria y síndrome urémico.

Estos pacientes presentan una normalidad en la exploración física, y en casos aislados pueden presentar ruidos subcrepitantes, o soplos de Graham-Steell, que es característico de la HTP (hipertensión pulmonar).

Algoritmo diagnóstico

El diagnóstico se basa en la identificación clínica de las manifestaciones respiratorias y renales, pruebas serológicas para identificación de anticuerpos que favorezcan la conclusión de enfermedad, y biopsias renales o pulmonares para verificación de la salud del órgano y presencia de evidenciadores de enfermedad, además el diagnóstico es auxiliado por exámenes imagenológicos (principalmente a nivel pulmonar).

La clínica se hace con el análisis de los signos y síntomas que presenta el paciente, tanto respiratorios; principalmente hemoptisis, tos, fiebre, disnea, fatiga y anemias, como los renales; cuyo el paciente presenta en general una GNRE, con un síndrome nefrítico que se acompaña de hematuria, HTA (hipertensión arterial), proteinuria (mayor a 3grs/día), edemas localizados, oliguria, y síndrome urémico.

Los exámenes serológicos tienen como objetivo la identificación de Ac favorables al diagnóstico, siendo el de mayor importante el Ac anti-mbg (membrana basal glomerular), con la presencia del depósito de inmunocomplejos de IgG de característica lineal, estos depósitos se identifican por medio de pruebas como la IFI (inmunofluorescencia) y ELISA, la IFI tiene menor recomendación ya que el 40% de los pacientes tienen

resultados falsos negativos, y la prueba de elección es la de enzima inmunoensayo (ELISA), por la mayor especificidad y por ser más sensible a los Ac anti-mbg.

Se busca también la presencia de Ac ANCA (anti citoplasmáticos), presente principalmente en la GW (granulomatosis de Wegener), que es otra enfermedad responsable por generar un desorden autoinmune, y que puede estar presente en paciente con Goodpasture, el 90% de los pacientes con granulomatosis de Wegener son ANCA positivos confirmados por IFI, y el 25% de los pacientes con Goodpasture presentan tanto ac anti-mbg como ANCA positivos. La confirmación de ANCA positivo tiene gran importancia clínica, donde la presencia de estos anticuerpos podría favorecer el tratamiento si comparado con los pacientes que solo presenten Ac anti-mbg, ya que la Síndrome de Goodpasture es una enfermedad rápidamente fatal si no hay tratamiento.

Otro método es el de diagnóstico por medio de la toma de biopsias pulmonares o renales (que son necesitadas en situaciones en que haya un falso negativo en las pruebas serológicas de IFI y ELISA), las biopsias renales son de mayor recomendación ya que permiten un mejor diagnóstico histológico de la enfermedad y presentan bajo grado de invasión, se toma por vía percutánea, y en este es posible evidenciar la proliferación de las células de la hoja parietal de la cápsula de Bowman, además de proliferaciones intra y extracapilares, y la formación de semilunas epiteliales y fibroepiteliales. Se observa también en la inmunofluorescencia los depósitos de IG (IgA y IgM también) en patrón lineal a nivel de la membrana basal, y posible presencia de vasculitis necrotizante a nivel de los vasos glomerulares, generada por la presencia de ANCA.

Se puede también realizar exámenes imagenológicos, como radiografías antero-posteriores de tórax, en la cual se observa infiltrados bilaterales, de característica difusa y predominio central a nivel de los cuatro cuadrantes pulmonares, con el compromiso alveolar y hemorragia pulmonar pudiendo llegar a un derrame pleural en situaciones más comprometidas. Estos exámenes pueden realizarse por tomografía computadorizada, produciendo una mejor definición de imagen.

Anatomía patológica

HAD tiene tres tipos histológicos diferentes, según la naturaleza de la injuria vascular: capilaritis pulmonar, hemorragia alveolar blanda y daño alveolar difuso

Los hallazgos histológicos clásicos de la capilaritis pulmonar fueron descritos por Mark y Ramírez e incluyen:

- 1) eritrocitos y/o hemosiderina intersticial
- 2) necrosis fibrinoide de las paredes capilares
- 3) trombos de fibrina en capilares septales

- 4) neutrófilos y polvo nuclear en el intersticio y en espacios alveolares adyacentes
- 5) coágulos de fibrina en septos.

Por microscopía óptica, en la capilaritis pulmonar la lesión predominante es la vasculitis de vasos pequeños con compromiso de capilares, arteriolas y vénulas del intersticio alveolar. Existe infiltración de los septos alveolares por neutrófilos con necrosis fibrinoide de las paredes vasculares acompañada de isquemia. Pueden hallarse también eosinófilos y/o monocitos. La infiltración intensa de las paredes capilares produce una capilaritis necrotizante, permitiendo a los hematíes atravesar la membrana basal incompetente y ocupar el intersticio y el espacio alveolar.

Muchos neutrófilos tienen leucocitoclástica o fragmentación, se acumulan dentro del parénquima pulmonar y el espacio intersticial se ensancha. En casos agudos los eritrocitos llenan los alvéolos, mientras que en los más crónicos existen depósitos de hemosiderina dentro de los macrófagos y en el intersticio.

La capilaritis es un hallazgo histológico frecuente en la HAD, es una forma de injuria pulmonar y no corresponde a una entidad específica. La capilaritis y la venulitis con arteriolitis pueden presentarse juntas o no.

- La hemorragia alveolar blanda se caracteriza por la presencia de sangre en los espacios alveolares sin inflamación ni destrucción de los capilares, vénulas y arteriolas del intersticio pulmonar.
- El daño alveolar difuso tiene como característica edema de los septos alveolares con mínima inflamación, congestión capilar septal alveolar, microtrombosis de vasos pequeños y formación de membranas hialinas en los espacios alveolares.

En las HAD por vasculitis asociadas a ANCA, la capilaritis pulmonar es muy frecuente. No todas las biopsias demuestran este patrón histológico, probablemente por presentarse en parches o ser realizadas luego del tratamiento inmunosupresor. La biopsia pulmonar con capilaritis y ANCA positivos no siempre diferencia claramente las distintas vasculitis primarias. En la GW se puede observar necrosis parenquimatosa que toma la forma de microabscesos y ocasionalmente inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas, que la diferencia de la PAM. En el SCHS los infiltrados inflamatorios pueden ser eosinofílicos con granulomas necrotizantes extravasculares. En todas, con la IFI raramente se observan depósitos inmunológicos en capilares, vénulas y arteriolas (vasculitis pauci-imune).

Las lesiones histológicas renales de las vasculitis sistémicas ANCA positivos se caracterizan por GN focal o difusa, con áreas de necrosis fibrinoide segmentaria. La proliferación extracapilar con formación de semilunas acompaña a la afectación glomerular casi constantemente. Otros hallazgos comunes son los infiltrados

intersticiales de células inflamatorias mixtas, usualmente linfocitos, monocitos y plasmocitos. Los cambios tubulares consisten en vacuolización y atrofia. Las vasculitis de vasos renales medianos y pequeños se observan en pocos casos. El diagnóstico diferencial histológico renal de las distintas vasculitis primarias, al igual que en el pulmón, no siempre es posible. En la MAP las lesiones glomerulares suelen tener el mismo estadio evolutivo y los granulomas están ausentes. La presencia de estos últimos, escasamente encontrados, es un hallazgo histológico de la GW. En algunos pacientes con SCHS se observan granulomas e infiltrados eosinofílicos.

Las GN asociadas a vasculitis primarias son siempre por definición pauci-imune. El porcentaje de glomérulos normales observados en la histología renal y las lesiones tubulointersticiales agudas y crónicas predicen el pronóstico de la función renal. En los pacientes con GN asociadas a ANCA-PR3, las biopsias renales se realizan más precozmente y predominan lesiones focales y activas. En aquellos con ANCA-MPO la histología se suele obtener más tardíamente y las lesiones predominantes son escleróticas, crónicas y difusas.

En el SGP la hemorragia pulmonar blanda es el tipo histológico encontrado con mayor frecuencia. La capilaritis, habitualmente focal, se observa en menos casos. El depósito lineal de IgG en la membrana basal alveolar se demuestra independientemente del hallazgo histológico.

La histología renal en pacientes con SGP, en la mayoría de los casos demuestra GN necrotizante con proliferación extracapilar. Los glomérulos tienen disrupción de la membrana basal glomerular, extravasación de fibrina y semilunas celulares. El grado de recuperación de la función renal va a estar en relación con el porcentaje de glomérulos con semilunas y con los niveles de creatinina plasmática. En una serie de 80 casos con biopsia renal por IFI se demostró que el hallazgo definitivo de GN en enfermedad por Ac-AMBG es el depósito lineal de IgG en la membrana basal glomerular, aunque ocurren frecuentemente depósitos de otras moléculas. Estas, en orden de frecuencia son: complemento C3, C1q, combinación de IgM y C3 e IgA. La nefropatía diabética y la GN fibrilar son dos desórdenes en los cuales pueden observarse depósitos lineales de IgG en los glomérulos.

En los trabajos de series de casos publicados, la histología pulmonar de los pacientes con LES y HAD son: hemorragia pulmonar blanda, capilaritis semejante a las de las vasculitis sistémicas y daño alveolar difuso. La hemorragia alveolar blanda es la más frecuentemente hallada. En estos casos se observan lesiones vasculares no inflamatorias (vasculopatía lúpica), similares a las encontradas en la microangiopatía renal y del sistema nervioso central. Las HAD con capilaritis pulmonar o daño alveolar difuso son menos frecuentes.

La nefritis asociada a HAD es clase III o IV. El depósito de inmunocomplejos IgG, IgM, IgA, C4, C1q y C3 de tipo granular en las paredes vasculares alveolares, en los capilares glomerulares y en los vasos renales es frecuente, pero no siempre presente.

En la esclerosis sistémica el SPR puede presentarse como vasculitis de vasos pequeños con capilaritis pulmonar y GN necrotizante de tipo pauci-imune o SGP-símil con hemorragia alveolar blanda y GN. Existe una forma de compromiso pulmonar y renal por microangiopatía trombótica que no configura un SPR. En la artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo y polimiositis con SPR se describe capilaritis pulmonar y GN con depósitos granulares de inmunocomplejos.

En las vasculitis ANCA negativos con SRP, la púrpura de Schonlein-Henoch tiene lesiones pulmonares de vasculitis de vasos pequeños y capilaritis asociadas a GN, ambas con depósitos de inmunocomplejos granulares conteniendo IgA. La histología renal varía desde GN mesangial proliferativa focal a GN con proliferación extracapilar.

Estudios con IFI en biopsias de pulmón y riñón en pacientes con síndrome de Behcet con capilaritis pulmonar y GN revelan depósitos de inmunocomplejos granulares en paredes de vénulas y capilares de IgG, C3, C4 y fibrinógeno.

En la crioglobulinemia mixta con HAD se observa inflamación vascular de vasos pequeños pulmonares asociados con crioglobulinas en suero. La GN membranoproliferativa tipo I es el patrón histológico más frecuentemente observado. La IFI demuestra depósitos granulares de crioglobulinas, inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares.

Conclusión

De acuerdo con los estudios presentados nos lleva a concluir que el síndrome de Goodpasture es una enfermedad rara (0,5-1 casos por millón/año tanto en población blanca europea como en la asiática) de base inmunológica que afecta a los pulmones y a los riñones caracterizada por ac circulantes anti-MBG (membrana basal glomerular) y alveolar, GNRP (glomérulo nefritis rápidamente progresiva) y hemorragia pulmonar.

La genética tiene un papel muy relevante sobre esta enfermedad, cuyos los pacientes que presentan tipos específicos del antígeno leucocitario humano (HLA) tienen una predisposición mayor y un peor pronóstico sobre esta enfermedad.

Mediante la unión de los epítomos reactivos de los Ac en las membranas basales se inicia una respuesta inflamatoria exacerbada y posteriormente una lesión tisular que

cómo consecuencia lleva a una hemorragia pulmonar y glomerulonefritis proliferativa. Los estudios apuntan que esta unión preferencial a las membranas basales glomerular y alveolar se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los epítomos de las cadenas del colágeno alfa 3 tipo IV denominado antígeno Goodpasture, ya que expresan una cantidad favorable en estas membranas.

Su afección en relación a parte pulmonar suele ocurrir antes de las manifestaciones renales, principalmente en los pacientes fumadores. La HAD (hemorragia alveolar difusa) concomitante acomete 50% de los pacientes y es considerado una particularidad definitoria del síndrome de Goodpasture, incluso posee fundamentos externos cómo la acumulación de glóbulos rojos en el espacio alveolar debido a infecciones bacterianas o toxicidad por fármacos.

La vasculitis asociada a ANCA es una enfermedad infrecuente, los ANCA son anticuerpos predominantemente IgG contra gránulos de neutrófilos, lisosomas y de monocitos orientados hacia las cadenas de colágeno alfa 3 tipo 4 en las membranas basales alveolares y/o glomerulares. Sus causas y patogenia son multifactoriales y son influenciados por la genética, factores ambientales y de las respuestas inmunitarias que corresponde cada paciente. Entre 10-30% de casos de la enfermedad Ac anti-MBG se asocia con ANCA y la mayoría de estos pacientes poseen una baja cantidad de Ac anti-mieloperoxidasa (MPO) y probablemente este grupo va presentar una vasculitis asociada. La AAV más común en el norte de Europa y Australia/ Nueva Zelandia es la GPA (granulomatosis con poliangitis), mientras que el MPA (poliangitis microscópica, vasculitis necrosante sistémica) es más común en el sur de Europa y Asia.

La capilaritis pulmonar es un hallazgo histológico muy frecuente en la HAD (hemorragia alveolar difusa), mediante microscopía óptica la lesión predominante es la vasculitis de pequeños vasos que acomete capilares, arteriolas y vénulas del intersticio alveolar, con infiltración de neutrófilos en los septos alveolares produciendo una capilaritis necrotizante y suelen estar asociadas a ANCA.

En la mayoría de los casos, la histología renal en pacientes con Síndrome de Goodpasture presenta glomerulonefritis necrotizante con proliferación extracapilar.

En síntesis, el Síndrome de Goodpasture es una enfermedad rara causada por la formación de anticuerpos contra la membrana basal glomerular y alveolar acometiendo sus respectivas funciones y generando patologías asociadas como la vasculitis. Muy raramente se manifiesta sólo con compromiso pulmonar, por lo que se puede concluir que la mayoría de los casos de hemorragia pulmonar repetida deben levantar sospechas de este síndrome.

Bibliografía

- vasculitis IgA- Evangeline Pillebout, Cable Sunderkötter. Seminários en imunopatología volumen 43 , paginas729–738 (2021).
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-021-00874-9>
- Síndrome de Goodpasture asociado con vasculitis cerebral ANCA negativa G. Pérez-Suárez¹ , D. Marrero¹ , R. Rodríguez² , P. Delgado¹ , M. Cobo¹ , J.M. González-Posada¹ , D. Hernández³)
- ANCA and anti-glomerular basement membrane double-positive patients: A systematic review of the literature. Rémi philip, Anael Dumount, Nicolas Martin silva, Hubertde Boyson, Archille Aouba, Samuel Deshayes. 2021
- Datos clínicos-evolutivos del Síndrome Good pasture. USMF “Nicolae Testemițanu”, Departamentul medicină Internă, Disciplina medicină internă-semiologie, 2IMSP SCM “Sfântul Arhanghel Mihail”. CZU: [616.24+616.61-008-07-08-036](#). 2019
- Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances. Medicine (Baltimore) 1994; 73:171–185 11. Charney DI, Border WA. Goodpasture’s syndrome. In: Suki WN, Massry SG, eds. Therapy of renal diseases and related disorders. Springer, 1998:401–411.
www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459291/.Updated March 25, 2019. Accessed February 10, 2020)
- <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2020/04/Sindrome-de-goodpasture.pdf>
- <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2006/nt064e.pdf>
- <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-del-pulm%C3%B3n-y-las-v%C3%ADas-respiratorias/enfermedades-pulmonares-autoinmunitarias/s%C3%A9ndrome-de-goodpasture>
- https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/77450001/PDF-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1665347128&Signature=VpKD8yavhT-frMZAuW7xDoWBC-pYYIQOh0dupZI3OSj1SaWk4qQwLdCQ4azzbIUI6GtNaBZNzw9~pBwk35NTz7ihAab2Ni2fT5JF0~0spOO94WtuMBuNyQ~~HAF4sOYRWzxzVRwac5wTYJ0V~R3RJ-f8ocTPj7s8TqqU4bnGx6ZPegUzcpuY8RvFl~TytfIjN4Ce~Qilc4Ezt3EunXriH-0JHqg8P4zBNnI8ODyeHg4PouU22Np-gr4TYeDCB9LSTHObxfkXv9iZqjv6lexSizZYxUb-zqu1i0dJ6wRDpuiOhEvewWxMAU2De6AIAfPgGYM0iCB5yKzfdysgZf-JCA_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA
- Un caso de hemorragia alveolar difusa rara y revisión de la literatura. Viviana Scollo , Luca Zanolì , Elisa Russo , Giulio Distefano y Francesco Rapisarda. Clin Med Insights Case Rep 2017 16 de agosto; 10: 1179547617726077.

- La neumonía intersticial crónica preexistente es un factor de pronóstico precario del síndrome de Goodpasture: presentación de un caso y revisión de la literatura. Hiroki Tashiro , Koichiro Takahashi , Yuki Ikeda , Saori Uchiumi , Makoto Fukuda , Miyazono Motoaki , Shinya Kimura , y Naoko Sueoka-Aragane. J Med Case Rep 2017; 11: 102.

- Un niño pequeño que presenta síndrome renal pulmonar. Florence A. Aeschlimann, Rae SM Yeung, Ronald M. más flojo, Diane Hebert, Ashley Cooper, Rose Chami y Damien Noone. Case Rep Nephrol Dial 2017 de mayo a agosto; 7 (2): 73-80.

- El lupus y la nefritis proliferativa son PAD4 independientes en modelos murinos. Rachael A. Gordon , Ene M. Herter , Florencia Rosetti , Allison M. Campbell , Hiroshi Nishi , Michael Kashgarian , Sheldon I. Bastacky , Anthony Marinov , Kevin M. Nickerson , Tanya N. Mayadas , y Mark J. Shlomchik. JCI Insight . 2017 18 de mayo; 2 (10): e92926.