

Concomitancia de Anticuerpos Antimembrana Basal y ANCA en el Síndrome Riñón-Pulmón

Verónica Wolff C.,¹ M^a José Villar C.,¹ Óscar Neira Q.,¹ Enrique Reynolds H.,² Fernando González F.,² Gonzalo Méndez O.³
¹Sección Reumatología, ²Sección Nefrología, Hospital del Salvador, Departamento de Medicina Oriente, Universidad de Chile, ³Sección Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile

Resumen

La enfermedad antimembrana basal glomerular (anti-MBG) es una condición que se manifiesta clínicamente como glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia alveolar, también llamada Síndrome Riñón-Pulmón. Se asocia a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular. Las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA también pueden manifestarse como Síndrome Riñón-Pulmón, cuadro clínico a veces indistinguible de la enfermedad anti-MBG.

La concomitancia de ANCA y anticuerpos anti-MBG en el Síndrome Riñón-Pulmón es del orden de un 30%, según distintos reportes de la literatura. El perfil clínico, el pronóstico y el rol fisiopatológico de cada anticuerpo en este grupo de pacientes todavía son materia de investigación. El mecanismo patogénico inicial parece ser el daño mediado por ANCA, que puede inducir la aparición de anticuerpos anti-MBG, los que perpetúan el daño en el glomérulo.

Palabras clave: Síndrome Riñón-Pulmón, anticuerpos ANCA, anticuerpos anti membrana basal glomerular.

Concomitance of Glomerular Basement Membrane Antibodies and ANCA in Pulmonary - Renal Syndrome

Summary

Anti-glomerular basement membrane (anti-MBG) disease is a condition that is manifested clinically as rapidly progressive glomerulonephritis and alveolar hemorrhage, also known as Pulmonary-Renal Syndrome. It is associated with the presence of autoantibodies directed against type IV collagen of the glomerular basement membrane. Systemic vasculitis associated with ANCA may also manifest as Pulmonary-Renal Syndrome, sometimes clinically indistinguishable from the anti-MBG disease. The concomitance of ANCA and anti-MBG antibodies in

the Pulmonary-Renal Syndrome is about 30%, according to various reports in literature. The clinical profile, prognosis and physiopathologic roles of each antibody in this group of patients is still under investigation. The pathogenic mechanism appears to be the initial damage mediated by ANCA, which may induce the appearance of anti-MBG, those who perpetuate the glomerulus damage.

Key Words: Pulmonary-renal syndrome, ANCA, anti glomerular basement membrane antibodies.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por anticuerpos anti-MBG, también llamada Enfermedad de Goodpasture (GP), es una condición grave y poco frecuente que se manifiesta clínicamente como glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) y hemorragia alveolar (HA), también llamada Síndrome Riñón-Pulmón (SRP). Se asocia a la presencia de autoanticuerpos clase IgG dirigidos contra el dominio 1 no-colágeno, cadena alfa 3, del colágeno tipo IV de la membrana basal glomerular (Ac anti-MBG).

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), dirigidos principalmente contra la mieloperoxidasa (MPO) y proteinasa 3 (PR3), presentes en los gránulos azurófilos de los polimorfos nucleares neutrófilos, están asociados a vasculitis sistémicas como son la Poliangeítis Microscópica, Granulomatosis de Wegener, Síndrome de Churg-Strauss y GNRP aislada asociada a ANCA. Estas entidades clínicas también pueden manifestarse como SRP, cuadro clínico a veces indistinguible de la enfermedad anti-MBG.

Diversos autores han demostrado la coexistencia de anticuerpos anti-MBG y ANCA en estos síndromes. Estudios de series clínicas pequeñas han encontrado una frecuencia de ANCA en pacientes con enfermedad anti-MBG de alrededor de 30%.⁽¹⁻³⁾ Aún no está completamente aclarado cuál es el rol patogénico de cada uno de estos

anticuerpos en los distintos cuadros clínicos, así como tampoco, el pronóstico asociado a su coexistencia.

A continuación presentamos dos casos clínicos que se manifestaron como SRP con coexistencia de ANCA y Ac anti-MBG.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de sexo femenino, de 59 años, sin antecedentes mórbidos, que consulta por cuadro de dos años de evolución de dolor osteoarticular generalizado, oligoartritis de manos y tobillos, a lo que se agregó hemoptisis, siendo hospitalizada para estudio. Al ingreso destacaba saturación de 88%, taquicardia sinusal, temperatura de 37,6° C, palidez de piel y mucosas, soplo sistólico III/VI en foco aórtico, crépitos en ambas bases pulmonares, leve edema de extremidades inferiores, sin sinovitis. El resto del examen físico no mostraba otras alteraciones. Los exámenes de laboratorio evidenciaron anemia con hemoglobina 7,0 g/dl; VHS 100 mm/h; PCR 184 mg/l; creatininemia 4,15 mg/dl; orina completa con 80-100 glóbulos rojos por campo y proteinuria cualitativa (++) en muestra aislada. La radiografía y TAC de tórax mostraron infiltrados pulmonares bilaterales y multifocales, con áreas de vidrio esmerilado, sugerente de HA. El ecocardiograma descartó endocarditis, y el ventrículo izquierdo se encontró hiperdinámico, sin valvulopatías. La ecografía renal mostró riñones de tamaño normal. Dos hemocultivos, el urocultivo y el cultivo de expectoración fueron negativos. ANCA-P fue positivo por inmunofluorescencia (IFI) y ELISA anti MPO positivo 127,9 U/ml. ANCA-C por IFI, ELISA anti PR3 y anticuerpos antinucleares (ANA) fueron negativos. Factor reumatoideo positivo 20 UI/ml, complemento C3 154 mg/dl y C4 18,3 mg/dl (normales).

Se postuló la hipótesis diagnóstica de SRP y se inició terapia con pulsos de metilprednisolona (MP) un gramo al día por tres días, seguido de ciclofosfamida (CF) 50 mg/día vía oral. Se realizó biopsia renal percutánea.

Posteriormente, se recibió el resultado de los Ac anti-MBG positivos en 38,9 U, por lo cual se decide iniciar plasmaféresis (PF), completando siete sesiones.

El resultado de la biopsia renal fue compatible con una Glomerulonefritis Crecéptica (GNC). La inmunofluorescencia fue intensamente positiva para depósitos lineales de IgG en la pared de las asas capilares, confirmando la presencia de Ac anti-MBG.

La paciente evolucionó en buenas condiciones sin requerir hemodiálisis y fue dada de alta bajo tratamiento con CF 50 mg/día v.o. y prednisona 60 mg/día. Se incrementó la dosis de CF a 75 mg/día y completó ocho meses de tratamiento con esa dosis, posterior a lo cual se reem-

plazó por azatioprina 75 mg/día. La prednisona se disminuyó gradualmente hasta 10 mg/día. Actualmente se encuentra asintomática y la función renal ha mejorado parcialmente. La última creatininemia fue de 2,16 mg/dl y el examen de orina completa muestra indicios de proteinuria, sin hematuria.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo femenino, de 69 años, sin antecedentes mórbidos, que consulta por cuadro de dos meses de evolución de compromiso del estado general, fiebre intermitente, anorexia, baja de peso de 4 kg, asociado a dolor epigástrico, náuseas, vómitos y oligoanuria. Se realizaron exámenes, entre los cuales destacaban: anemia con hemoglobina 6,3 g/dl; glóbulos blancos 18.400 por mm³; VHS 92 mm/h; PCR 200 mg/dl; nitrógeno ureico 99,5 mg/dl; creatininemia 7,4 mg/dl; orina completa con hematuria y leucocituria; electroforesis de proteínas con hipalbuminemia sin *peak* monoclonal. Dos hemocultivos y un urocultivo fueron negativos. Se hospitalizó para estudio. Ingresó en malas condiciones generales, con presión arterial de 170/100 mmHg, taquicardia sinusal y afebril. Al examen físico destacaban palidez de piel y mucosas, soplo sistólico III/VI audible en todo el precordio, examen pulmonar sin hallazgos patológicos, soplo carotídeo derecho y soplo abdominal y femoral bilateral. El resto del examen físico no mostraba otras alteraciones.

Con el diagnóstico de Síndrome Urémico se inició hemodiálisis de agudos. Evolucionó con rápido deterioro respiratorio asociado a hemoptisis, necesitando apoyo con ventilación mecánica no invasiva. Se planteó la hipótesis de SRP y se inició tratamiento con pulsos de MP de 750 mg/día por tres días, asociado a seis sesiones de PF. Posteriormente se indicaron prednisona un mg/kg/día y CF 50 mg/día vía oral.

Durante la hospitalización se realizaron otros exámenes: Ecografía-Doppler renal mostró riñones de forma y tamaño normal, sin evidencia de estenosis de arterias renales. TAC de tórax mostró imágenes de relleno alveolar y derrame pleural bilateral. TAC de abdomen y pelvis, normal. Ecocardiograma descartó endocarditis y mostró ventrículo izquierdo hiperdinámico, sin valvulopatías. La fibrobroncoscopia y lavado bronquioalveolar fueron sugerentes de HA. ANA, anti ENA y anti DNA fueron negativos; complemento normal, ANCA anti PR3 positivo 101 U/ml, anti MPO negativo 2,6 U/ml, Ac anti-MBG positivo a título > de 1/80. VHC, VHB y HIV fueron negativos. Se realizó biopsia renal percutánea, que fue compatible con GNC necrotizante difusa. La inmunofluorescencia evidenció depósitos glomerulares lineales difusos de IgG, confirmando la presencia de Ac anti-MBG (Figura 1 y 2).

Evolucionó favorablemente con recuperación desde el punto de vista respiratorio y estabilización de creatinina en 4,0 mg/dl. Actualmente se mantiene en hemodiálisis y bajo tratamiento con CF 50 mg/día y prednisona 10 mg/día. No ha presentado complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor.

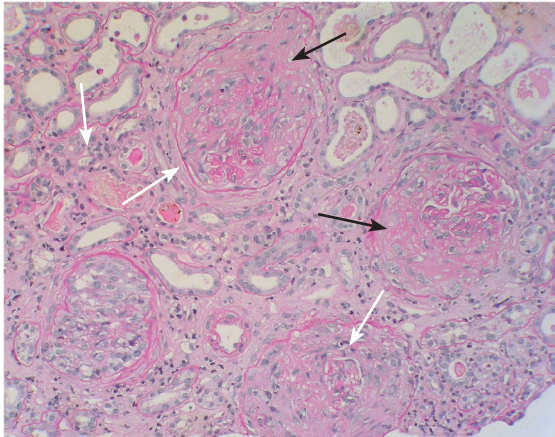


Figura 1. Biopsia renal Caso Clínico 2. Microscopia de luz: Zona de corteza renal que muestra cuatro glomerulos comprometidos predominantemente por crecientes celulares completas. Se observan escasas asas capilares remanentes (flechas blancas). Existen extensos cambios fibrinoideos (flechas negras) en las zonas de proliferación crecénica. El compartimiento túbulo-intersticial muestra infiltrado linfocitario difuso. Se reconocen detritus y cilindros hemáticos intratubulares (flecha amarilla). (Tinción de PAS, 200x.)

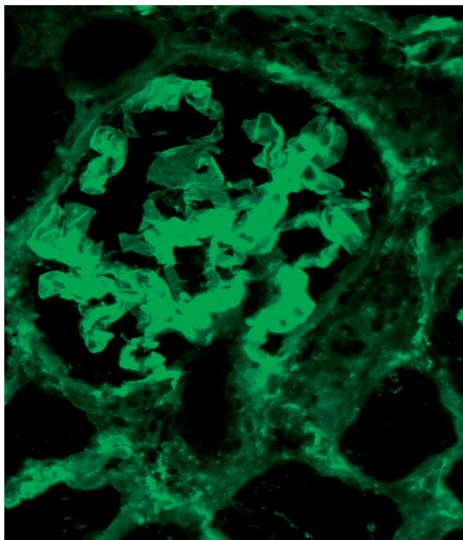


Figura 2. Biopsia renal Caso Clínico 2. Inmunofluorescencia directa con tinción contra Inmunoglobulina G (IgG). Se observa tinción lineal difusa, intensa, en todas las asas capilares del glomerulo. (IgG, 400x.)

DISCUSIÓN

El colágeno tipo IV es la proteína principal de las membranas basales (MB) y está compuesto de seis cadenas alfa (α) genéticamente distintas, nombradas de uno a seis. Alfa 1 y 2 se distribuyen ampliamente en todas las MB, mientras que 3, 4, 5 y 6 son más restrictivas en su ubicación. La cadena $\alpha 3$ predomina en la MB glomerular y túbulo seminíferos, aunque también está presente en la MB de alvéolos, estructuras oculares, plexos coroideos y oído interno.

El monómero de colágeno tipo IV es una molécula helicoidal triple, compuesta de tres cadenas polipeptídicas α , las que se dividen en tres dominios: un primer dominio no-colagenoso N-terminal de longitud variable ($\alpha 3$ [IV] NC1); un segundo dominio helicoidal triple de alrededor de 1.400 aminoácidos y finalmente un dominio no colagenoso globular C-terminal de alrededor de 230 aminoácidos.

Diversos estudios bioquímicos e inmunológicos han logrado identificar que el epítipo antigénico contra el cual están dirigidos los autoanticuerpos en la enfermedad anti-MBG es 3 (IV)NC1. Se han identificado anticuerpos contra $\alpha 1$ (IV)NC1 y $\alpha 4$ (IV)NC1 en un 15% y 4% de este grupo de pacientes, respectivamente. Estos últimos representan anticuerpos generados en paralelo o con reacción cruzada con Ac anti $\alpha 3$ (IV)NC1 y no parecen tener significado patológico.⁽⁵⁾

O'Donoghue *et al.*, en 1989, fueron los primeros en reportar la presencia de ANCA en la enfermedad anti-MBG.⁽¹⁾ Posteriormente, Jayne *et al.*,⁽²⁾ Weber *et al.*⁽³⁾ y Short *et al.*⁽⁴⁾ en la década de los 90 encontraron una frecuencia entre 20% y 30% Ac anti-MBG en vasculitis ANCA asociadas. No se ha encontrado reactividad cruzada entre ANCA y Ac anti-MBG.

El perfil clínico, el pronóstico y el rol fisiopatológico de cada anticuerpo en este grupo de pacientes "doble positivos" aún es materia de investigación. Todavía no está claro si representan una verdadera sobreposición de ambas enfermedades, o si una de las dos patologías se presenta primero, gatillando la aparición del segundo anticuerpo en el transcurso de la enfermedad.

En los estudios retrospectivos de Jeremy *et al.*⁽⁶⁾ y Rutgers *et al.*,⁽⁷⁾ ellos encontraron que el grupo de pacientes doble positivos para ANCA y Ac anti-MBG se comportó similar al de enfermedad anti-MBG pura, con mayor compromiso y peor pronóstico renal, mayor necesidad de diálisis al momento del diagnóstico y poco compromiso de otros parénquimas habitualmente afectados en las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA (escleritis, rash, polineuropatía). Ninguno de los pacientes que requirió diálisis recuperó la función renal.

En ambos estudios el 100% de las biopsias renales mostraron evidencia de glomerulonefritis (predominantemente crecética) y fueron positivas para depósitos lineales de IgG.

Los autores coinciden en la hipótesis que el mecanismo patogénico inicial sería el daño del endotelio asociado a la presencia de ANCA, lo que permitiría la exposición de antígenos de la MBG que normalmente no se encuentran expuestos, con la consiguiente formación de autoanticuerpos contra estos antígenos. El peor pronóstico renal de este grupo de pacientes se explicaría por el daño más extenso secundario a la suma del mecanismo patogénico de daño endotelial mediado por ANCA asociado al daño provocado por los Ac anti-MBG.

Yang *et al.*⁽⁸⁾ estudiaron la especificidad antigénica de los Ac anti-MBG en pacientes con enfermedad anti-MBG con y sin ANCA. En este estudio, en el grupo de pacientes doble positivos, la especificidad antigénica de los Ac anti-MBG era menor que en el grupo de enfermedad anti-MBG pura. Esto significa que en el grupo doble positivo los Ac anti-MBG eran capaces de reconocer otros antígenos de la MBG distintos de $\alpha 3$ (IV)NC1, a diferencia del grupo "puro", donde dichos anticuerpos mostraron una alta especificidad por $\alpha 3$ (IV)NC1. Si estos hallazgos representan un mecanismo patogénico distinto entre el grupo con enfermedad anti-MBG pura y los que presentan concomitancia de los dos tipos de anticuerpos, es aún materia de estudio y debate.

CONCLUSIONES

La concomitancia de ANCA y Ac anti-MBG en el SRP parece ser del orden del 30%, según distintos reportes en la literatura. Las características clínicas, epidemiológicas y los hallazgos de la anatomía patológica renal sugieren que el mecanismo patogénico sería iniciado por el daño en la MBG mediado por ANCA. Ello facilitaría la exposición de antígenos normalmente ocultos, con la consecuente formación de autoanticuerpos contra estos antígenos. El mecanismo que perpetúa y mantiene el daño renal estaría asociado a la presencia de Ac anti-MBG. En este sentido, al momento del diagnóstico, los pacientes doble positivos se comportan más bien como enfermedad anti-MBG que como vasculitis sistémica asociada a ANCA, y, en este sentido, el tratamiento siempre debe considerar el uso de plasmaféresis asociado a la terapia inmunosupresora.

En el primer caso que hemos presentado, el cuadro inicial comparte algunas características clínicas con vasculitis sistémica (síndrome inflamatorio y oligoartritis); sin embargo, en la evolución final lo que predominan son los elementos de SRP. Destaca en este caso la presen-

cia de ANCA-C, que, según lo reportado en la literatura, es mucho menos frecuente que ANCA-P en los casos de doble positividad; y que pese al hecho de haber debutado con deterioro importante de la función renal, no requirió hemodiálisis y la creatinina plasmática disminuyó a menos de la mitad del valor inicial.

El segundo caso mencionado coincide plenamente con lo descrito en la literatura, en el sentido que se trata de una paciente de mayor edad, que debutó clínicamente con SRP y necesidad inmediata de hemodiálisis sin recuperación de la función renal a pesar del tratamiento.

En ambos casos la biopsia renal mostró hallazgos compatibles con GNC y depósitos de anticuerpos anti-MBG.

En relación al tratamiento, el uso de PF asociada a la terapia inmunosupresora permitió, en el primer caso, evitar el inicio de hemodiálisis, y en el segundo caso, recuperar la función respiratoria y mejorar el pronóstico vital de la paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Donoghue DJ, Short CD, Brenchley PEC, Lawler W, Ballardie FW. Sequential development of systemic vasculitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies complicating anti glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1989; 32: 251-255.
2. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37:965-970.
3. Weber MFA, Andrassy K, Pullig O, Koderisch J, Netzer K. Antineutrophil-cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome and in Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1227-1234.
4. Short AK, Esnault VLM, Lockwood CM. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies and anti-glomerular basement membrane antibodies: Two coexisting distinct autoreactivities detectable in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:439-445.
5. Kalluri R, Wilson CB, Weber M, Gunwar S, Chonco AM, Neilson EG, Hudson BG. Identification of the $\alpha 3$ (IV) chain of type IV collagen as the common autoantigen in anti-basement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1178-1185.
6. Jeremy B, Tariq H, Coulthart A, Dougan T, Pusey C. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66:1535-1540.
7. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JW. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCA's in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005 (Aug); 46:(2):253-262.
8. Yang R, Hellmark T, Zhao J, Cui Z, Segelmark M, Zhao M, Wang H. Antigen and Epitope Specificity of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies in Patients with Goodpasture Disease with or without Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1338-1343.