

VASCULITIS SISTEMICA NECROTIZANTE, HEMORRAGIA PULMONAR DIFUSA E INSUFICIENCIA RENAL

C. MARTINEZ VAZQUEZ, A. PENA GONZALEZ, J.F. CARREIRO,
P. MARDOMINGO, R. CUNQUEIRO*, J.P. VILLANUEVA* y M.A. COUREL**

Servicios de Medicina Interna y Anatomía Patológica. Hospital Xeral.
Vigo.

Se presenta un caso de vasculitis sistémica necrotizante, hemorragia pulmonar difusa e insuficiencia renal en una paciente de 67 años con evolución en forma subaguda hacia la muerte.

Se comentan las distintas posibilidades diagnósticas de hemorragia pulmonar difusa e insuficiencia renal rápidamente progresiva para pasar a continuación a revisar los aspectos terapéuticos y diagnósticos de dicha entidad. Por último se propone, como otros autores, la denominación de un nuevo síndrome que nos recuerde que no todos los casos de hemorragia difusa e insuficiencia renal rápidamente progresiva se tratan de un síndrome de Goodpasture.

Arch Bronconeumol 1985; 21:170-173

Systemic necrotizing vasculitis, diffuse pulmonary hemorrhage and renal insufficiency

The authors describe a 67-year-old patient with necrotizing systemic vasculitis, diffuse pulmonary hemorrhage and renal insufficiency which resulted in a subacute fatal outcome.

The differential diagnosis for diffuse pulmonary hemorrhage and rapidly progressive renal failure are discussed and diagnostic and therapeutic aspects reviewed.

In agreement with other authors, a new nomenclature is proposed for a new syndrome, in an attempt to underline that not all cases of diffuse pulmonary hemorrhage and rapidly progressive renal failure correspond to Goodpasture's syndrome.

Introducción

Las vasculitis están caracterizadas por inflamación y necrosis de vasos sanguíneos y pueden ser vistas en una gran variedad de desórdenes clínicos. Se acepta por la mayoría la clasificación de las mismas propuestas por Fauci et al en 1978¹.

La hemorragia pulmonar difusa (HPD) asociada a una insuficiencia renal rápidamente progresiva (IRRP) sugiere un síndrome de Goodpasture, sin embargo, esta combinación puede presentarse en otros procesos no relacionados con anticuerpos antimembrana basal (AAMB)². La vasculitis sistémica necrotizante es una rara causa de este síndrome³.

En el presente trabajo describimos una paciente con HPD e IRRP cuyo estudio necrópsico demostró que se trataba de una vasculitis sistémica necrotizante.

Observación clínica

Mujer de 67 años, sin antecedentes familiares de interés nefrectomizada a los 46 años por cálculo coraliforme derecho. Su enfermedad actual se inicia 2 meses antes de ser vista en nuestro centro con un cuadro de astenia, anorexia y sensación febril intermitente a lo que se añade 1 mes después tos productiva, cefalea frontal y fiebre termometrada. Su médico le practicó radiografías de senos que fueron normales y radiografía de tórax en la que se apreciaban infiltrados a nivel de lóbulo inferior izquierdo, y superior derecho, iniciando medicación con ampicilina y gentamicina que se mantuvo 2 semanas sin mejoría del cuadro. Se practicó nuevo control radiológico que demostró cavitación de dichos infiltrados (fig. 1) y una analítica en la que se apreció: VSG 130, urea 77 mg %, creatinina 3,7 mg %, Hb: 9,2 g %, hematíes 3.200.000, leucocitos 13.000 con 71 segmentados, 9 cayados, 14 linfocitos, 3 monocitos, 3 eosinófilos, retirándose el tratamiento anterior e iniciándose tratamiento triple tuberculostático con isoniacida, ethambutol y rifampicina. Tampoco mejoró por lo que es remitida por primera vez a este centro e ingresada.

La exploración física demostró: TA 110/80 mmHg. T^a 37,5 °C, pulso 80 l/m, gran afectación del estado general, palidez de piel y mucosas, no adenopatías ni bocio, tonos cardíacos rítmicos sin soplos ni rones, auscultación pulmonar con estertores húmedos en base pulmonar izquierda, abdomen globuloso, depresible, no doloroso y sin aparentes visceromegalias, puño percusión negativa, pulsos arteriales presentes y simétricos y exploración neurológica normal.

* Servicio de Anatomía Patológica.

** Sección de Nefrología.

Recibido el 27-12-1984 y aceptado el 9-4-1985.



En la analítica practicada se observó: VSG 130 mm/1 h, Hb: 8,8 g, hematíes 2.800.000, VCM 88 fl., CHCM 34,6 g/100 ml, leucocitos 18.000 mm³, 90 cayados %, 6 linfocitos %, 4 monocitos %, urea 238 mg %, creatinina 8,3 mg %, ácido úrico 10,6 mg %, glucosa 110, mg %, GOT 246 mU/ml. GPT 137, mU/ml. Fosfatasa alcalina 380 mU/ml, bilirrubina total 2,2 mg %, calcio 7,9 mg %, fósforo 9,3 mg %, proteínas totales 6,6 g %, albúmina 2,6 g %, alfa-2: 0,67 g %, gammaglobulina 1,50 gr %. IgG 2.200 mg %, IgA 280 mg %, pH 7,38, PCO₂: 32, PO₂ 86, sat. O₂: 96, HCO₃ 19, actividad de protrombina 89 %, fibrinógeno 350 mg %, plaquetas 534.000, PDF negativos, Na 130 mEq/l, K: 5,1 mEq/l (en orina: Na 46 mEq/l, K 5,1 mEq/l), ANA negativos: HBsAg negativo. C-3: 130 mg %, C-4: 15 mg %, crioglobulinas negativas. Sedimento urinario: 50-60 hematíes/c, 10-12 leucocitos/c., proteinuria 0,75 g % con proteinograma semejante al del suero, no cilindruria. Hemocultivos negativos, urocultivo negativo, investigación BK en esputo negativo, cultivo Lowenstein de esputo negativos. Citología de esputo negativa para células neoplásicas.

La radiografía de tórax seguía demostrando los infiltrados cavitados en lóbulo inferior izquierdo y otro a nivel de lóbulo superior derecho, nefrotomografía: riñón único izquierdo aumentado de tamaño. ECG: ritmo sinusal, hemibloqueo anterior de la rama izquierda del Haz de His. Exploración ORL: costras nasales que no se consideraron lo suficientemente expresivas para ser biopsiadas. Mantoux: negativo.

La analítica y cuadro clínico se mantuvo estacionario durante la primera semana de su ingreso, conservando diuresis superiores a 1 l/d, y siendo tratada únicamente con seroalbúmina y sueroterapia de mantenimiento. Al octavo día de su cuadro empeoró bruscamente presentando disnea de reposo y ortopnea con hemoptisis copiosas coincidiendo con una caída del hematocrito que obligó a transfundir a la paciente 4 unidades de concentrados de hematíes. La nueva radiografía de torax demostró la aparición de múltiples condensaciones alveolares bilaterales (fig. 2). En esta situación compatible con hemorragia pulmonar y posible granulomatosis de Wegener como diagnóstico clínico más probable se decidió iniciar tratamiento con ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg/d y metil prednisolona a dosis de 1 mg/kg/día. Dos días después se realizó biopsia muscular y biopsia de pulmón a cielo abierto, apreciándose en la toracotomía hemorragia pulmonar extensa, sin otros hallazgos macroscópicos.

El examen anatomopatológico de la biopsia de músculo evidenció una vasculitis necrotizante con infiltrado inflamatorio pleoformo transmural y perivascular afectando segmentariamente pequeñas arterias musculares. En la biopsia de pulmón se objetivó extensa hemorragia intraalveolar reciente, moderada cuantía de macrófagos intraalveolares repletos de pigmento hemosiderínico, leve edema intersticial y ausencia de afectación vascular bronquial o pulmonar. El estudio de inmunofluorescencia no demostró evidencia de AAMB.

Unas horas más tarde y después de recuperarse de la anestesia presentó parada cardíaca de la que, a pesar de los intentos de reanimación con los métodos habituales, falleció.

En el estudio necrópsico se constató la existencia de una vasculitis sistémica necrotizante con necrosis, afectación inflamatoria transmural y perivascular, carácter segmentario con formación de microaneurisma y caracteres de conjunto abscribibles al grupo de la periarteritis nodosa, afectando a arterias de mediano calibre y pequeñas arterias musculares. También se evidenció amplia afectación necrotizante de pequeñas arterias y arteriolas del tipo que solía denominarse: «forma microscópica de la periarteritis nodosa», siendo el conjunto de la afectación vascular ópticamente encuadrable en lo que Fauci et al¹ ha denominado «overlap syndrome» dentro del grupo de la periarteritis nodosa. La afectación vasculítica abarcó ambos pulmones (fig. 3), corazón, vesícula biliar, bazo, músculo y riñón (figs. 4 y 5).

Comentarios

Una gran variedad de enfermedades, no ligadas a vasculitis, como procesos infecciosos y parasita-

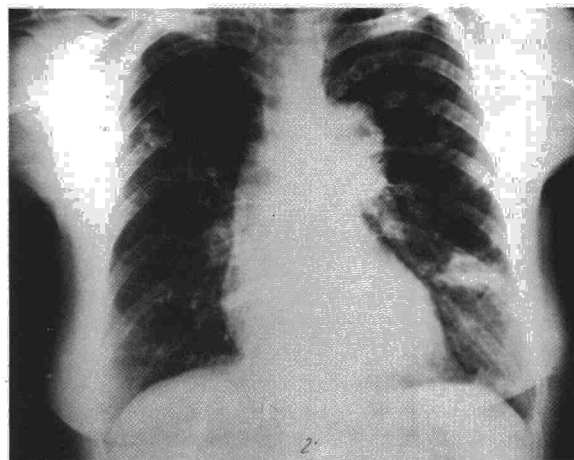


Fig. 1. Radiografía de tórax donde se observan infiltrados a nivel del lóbulo superior derecho e inferior izquierdo, este último con cavitación. Se aprecia asimismo aneurisma de aorta.

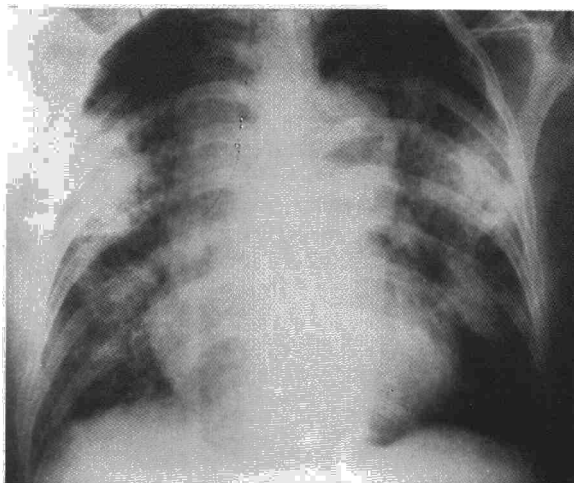


Fig. 2. Radiografía de tórax con múltiples condensaciones pulmonares bilaterales.

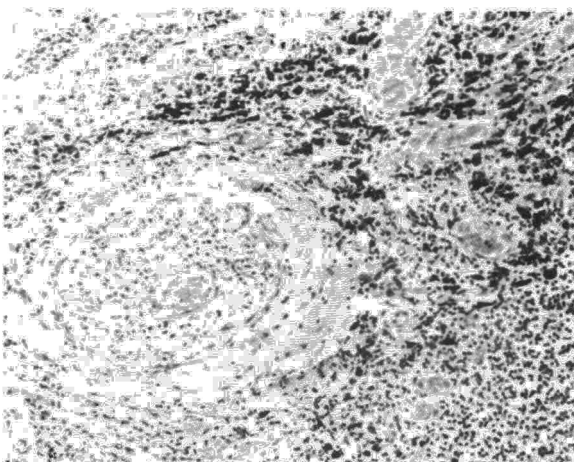


Fig. 3. Rama de arteria pulmonar con inflamación mural y perivascular, con trombosis luminal organizada y parcialmente recanalizada (H-E × 100).



rios, desórdenes vasculares congénitos, bronquiectasias, estenosis mitral, tromboembolismo pulmonar, trastornos de coagulación y neoplasias broncopulmonares pueden condicionar hemoptisis y anemia⁴. Ante los hallazgos de laboratorio y estudio necrópsico en este caso quedan todos ellos descartados. Creemos que la HPD de nuestra paciente asociada a IRRP y vasculitis sistémica es el dato clínico con mayor relevancia, el que condicionó su muerte, y centraremos nuestros comentarios en él.

Thomas e Irwing⁵ clasifican la HPD siguiendo criterios inmunopatológicos en tres categorías: una caracterizada por la presencia de AAMB, otra en la que son encontrados complejos inmunes y una tercera en la que no se observa ninguno de los dos.

Aunque no hemos determinado AAMB en suero la negatividad de éstos, expresada como depósitos de IgG lineal, en la inmunofluorescencia de tejido renal y pulmonar junto a la afectación vascular multisistémica descartan un síndrome de Goodpasture⁶. Recientemente se han descrito casos de vasculitis en esta entidad, pero referida exclusivamente a vasos renales⁷.

En cuanto a la tercera categoría representada por la hemosiderosis pulmonar idiopática, la participación de otros órganos incluido el riñón es motivo suficiente para excluir su diagnóstico⁸.

De acuerdo con la clasificación de Thomas e Irwing nuestro caso probablemente se encuadra dentro de los HPD producidos por inmunocomplejos. La negatividad de la inmunofluorescencia no excluye la enfermedad por inmunocomplejos ya que su ausencia a nivel pulmonar podría ser explicada por un rápido aclaramiento de los mismos por las células fagocíticas, tal y como ha sido demostrado a nivel de piel en animales de experimentación⁹.

En el lupus eritematoso diseminado (LED), prototipo de enfermedad mediada por inmunocomplejos, ha sido descrita la asociación de HPD e IRRP¹⁰. Los depósitos observados por Eagen et al¹¹, en cuatro pacientes con HPD y LED, electrondensos, en los septos alveolares en el estudio ultraestructural y granulares de inmunoglobulinas en los septos alveolares, capilares e intersticio adyacente en el estudio de inmunofluorescencia, sugieren que la HPD del LED sería originada por una disrupción de los septos alveolares por el depósito de inmunocomplejos; sin embargo, estos autores analizan otros factores que contribuirían a la hemorragia pulmonar de los pacientes. La ausencia de datos serológicos de LED en nuestro caso descartan este diagnóstico.

Una etiología por inmunocomplejos ha sido postulada también en la granulomatosis de Wegener¹², enfermedad en la que se ha descrito HPD e IRRP^{2,13}. La ausencia de granulomas y tendencia necrotizante en la morfología pulmonar eliminan la posibilidad, a pesar de que el diagnóstico clínico preoperatorio fuese éste, de que se trate nuestro

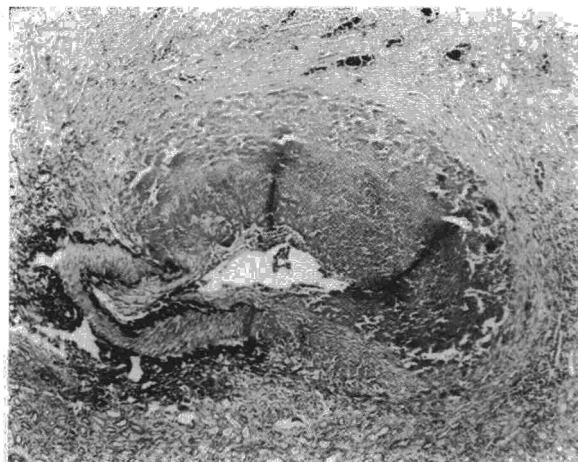


Fig. 4. Rama de arteria renal con inflamación mural y periarterial y necrosis aneurismática segmentaria (Elastica-Van Gieson).

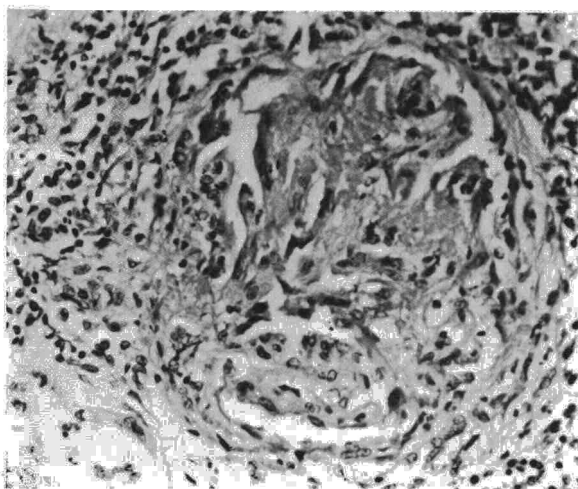
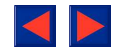


Fig. 5. Glomérulo renal con necrosis e inflamación segmentaria, sinusitis y proliferación extracapilar incipiente (H-E \times 100).

caso de esta entidad. Otras enfermedades inmunológicas que también descartamos, como la crioglobulinemia mixta¹⁴, esclerodermia¹⁵, glomerulonefritis mediada por complejos inmunes¹⁶, glomerulonefritis idiopática con semilunas e inmunofluorescencia negativas¹⁷, han presentado como síntoma prominente en su curso clínico e incluso como debut una HPD.

Pensamos que el cuadro clínico y hallazgos anatomopatológicos en nuestro caso son en parte superponibles a los descritos por Tomashow et al³, los 4 casos de Parkin et al¹⁸, otros 4 casos descritos inicialmente como síndrome de Goodpasture de Saltman et al¹⁹ y un caso comunicado por Degowin et al como una hemosiderosis pulmonar idiopática²⁰.

Se trata de una vasculitis sistémica y concretamente una periarteritis nodosa (PAN) del tipo «overlap» según el esquema de Fauci et al¹. La



afectación de vasos pulmonares es el dato más importante, junto a la afectación intensa de pequeños vasos y bajo para excluir la forma clásica de PAN; por otro lado, la ausencia de asma y eosinofilia y la inexistencia de granulomas a nivel pulmonar invadido el caso como una granulomatosis de Churg y Straus¹. La afectación renal muestra la coexistencia de afectación de arterias musculares tipo PAN clásica, a la vez que vasculitis de pequeñas arterias y arteriolas, con necrosis segmentarias de variada amplitud en muchos de los glomérulos, representando la expresión a nivel renal de una PAN subtipo «overlap»¹.

Grandes dosis exclusivas de corticoides, corticosteroides en dosis convencionales, otros agentes inmunopresores (azatioprina y ciclofosfamida), nefrectomía bilateral y plasmaféresis han sido propuestos ante HPD²¹. Sin embargo, la utilización de grandes dosis de metilprednisolona, junto a tratamientos coadyuvantes, parece ser el tratamiento de elección en casos de HPD del grupo mediado por inmunocomplejos²¹. Nosotros utilizamos, antes de la objetivación diagnóstica, ciclofosfamida y metilprednisolona a dosis convencionales sin aparente respuesta.

Ante una HPD e IRRP proponemos como esquema diagnóstico: tratar de establecer criterios clínicos y serológicos de las enfermedades mencionadas anteriormente, determinar AAMB en suero, realizar biopsia renal, practicar una broncoscopia para excluir una enfermedad endobronquial con hemorragia y en último lugar considerar la biopsia de pulmón a cielo abierto, dado que la biopsia transbronquial no es de utilidad para descartar la presencia o ausencia de vasculitis, si bien en ocasiones como en nuestro caso y otros de: Leatherman et al², Parkin et al¹⁸ y Tomashow et al³, con esta técnica tampoco se llega al diagnóstico.

Esta paciente es encuadrable en un nuevo síndrome que Leatherman et al² denominan HPGN: hemorragia pulmonar y glomerulonefritis no relacionadas con depósitos de AAMB. El tiempo confirmará o no el éxito de dicha denominación, que nosotros consideramos de utilidad para recordarnos que no todos los casos de HPD y IRRP se tratan de un síndrome de Goodpasture.

BIBLIOGRAFIA

1. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitides. Clinical, pathological, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89:660-676.
2. Leatherman JW, Sibley RK, Davies SF. Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis unrelated to anti-glomerular basement membrane antibody. *Am J Med* 1982; 72:401-410.
3. Thomashow BM, Fealton CP, Navarro C. Diffuse pulmonary hemorrhage, renal failure and a systemic vasculitis. *Am J Med* 1980; 68:299-304.
4. Case Record 30-1979. *N Eng J Med* 1979; 301:201-208.
5. Thomas HM, Irwin RS. Classification of diffuse intrapulmonary hemorrhage. *Chest* 1975; 68:483-484.
6. Glasscock RJ, Bennett CM. Glomerulopathies. En: Brenner BM, Rector Fc, Ed. *The Kidney*, Philadelphia, WB Saunders 1976; 978.
7. Wu MJ, Rajaram R, Chelp WD, Bairne GJ, Burkholder P.M. Vasculitis in Goodpasture's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104:300-302.
8. Donlan Ch J, Srodes ChH, Duff FD. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. Electron microscopoc, Immunofluorescent and iron kinetics studies. *Chest* 1975; 68:577-580.
9. Cochrane CG, Weigle WO, Dixon FJ. The role of polymorphonuclear leucocytes in the initiation and cessation of the Arthus vasculitis. *J Exp Med* 1959; 110:481-494.
10. Byrd RB, Trun KG. Systemic lupus erythematosus presenting as pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1973; 64:128-129.
11. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, Matthew GR, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57:545-560.
12. Con DL, Mc Duffie FC, Holley KE, Schroeter AL. Immunologic mechanisms in systemic vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1976; 51-511-516.
13. Hensley MJ, Feldman NJ, Lazarus JM, Jalvanek EG. Diffuse pulmonary hemorrhage and rapidly progressive renal failure. An uncommon presentation of Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1979; 66:894-898.
14. Martínez JS, Rohler PF. Variant Goodpasture's Syndrome? *Ann Intern Med* 1971; 75:67-76.
15. Kallenbach J, Prinsloo J, Zwis S. Progressive systemic sclerosis complicated by diffuse pulmonary hemorrhage. *Thorax* 1977; 32:767-770.
16. Longhlin GM, Taussig LM, Murphy SA, Strunk RC, Kohnen PW. Immune complexmediated glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage simulating Goodpasture's syndrome. *J Ped* 1978; 93:181-184.
17. Bierne GJ, Wagnild JP, Zimmerman SW, Mackem PD, Burkholder RM. Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:349-381.
18. Parkin TW, Rusted IE, Burchell HB, Edwards JE. Hemorrhagic and interstitial pneumonitis with nephritis. *Am J Med* 1955; 18:220-236.
19. Saltzman PW, West M, Chomet B. Pulmonary hemosiderosis and glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 1962; 56:409-415.
20. Degowin RL, Oda Y, Evans RH. Nephritis and lung hemorrhage. *Arch Intern Med* 1963; 111:16-20.
21. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:343-361.