
RELATO DE CASO: SÍNDROME DE GOODPASTURE

CASE REPORT: GOODPASTURE SYNDROME

Alex Bruno Ferreira Rebelo,* Adriana Drumond Sardinha Crispim Rodrigues,* Christiany Moreira Almeida,**

Rebecca Souza Mubarak Cavalcanti,** Antônio Carlos Duarte***

Resumo

A síndrome de Goodpasture (SG) é uma doença rara, que consiste classicamente no quadro de hemorragia alveolar difusa (HAD) associada à insuficiência renal aguda (IRA), traço nefrítico no sedimento urinário e proteinúria subnefrótica, mais a presença de anticorpos antimembrana basal circulantes (anti-MBG). O diagnóstico é realizado por biópsia, mas testes sorológicos podem ser usados como a imunofluorescência indireta e ELISA. Os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) podem ser positivos, estando ou não associados a vasculites ANCA-relacionadas em atividade. O tratamento com plasmaférese, prednisona e ciclofosfamida deve ser prontamente instituído evitando dano renal permanente. Pacientes não tratados têm prognóstico ruim, com elevada chance de evolução para insuficiência renal crônica (IRC) dialítica em alguns meses, ou mesmo óbito. Relataremos um caso de SG em um homem de 63 anos, iniciando com sintomas atípicos seis meses antes do diagnóstico, anticorpo anti-MBG negativo, ANCA+, mas com biópsia positiva para enfermidade.

Palavras-chave: Síndrome de Goodpasture, Síndrome Pulmão-rim, hemorragia pulmonar, insuficiência renal aguda.

Abstract

Goodpasture syndrome (GPS) is a rare disease which is classically in the context of diffuse alveolar hemorrhage (DAH) associated with acute kidney injury, nephritis and non-nephrotic proteinuria, plus the presence of circulating antibodies anti-glomerular basement membrane (anti-GBM ab). The diagnosis is made by biopsy, but serological tests can be used as indirect immunofluorescence and ELISA. The Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) can be positive, whether or not associated with vasculitis ANCA related. The treatment with plasmapheresis, prednisone and cyclophosphamide should be administered promptly to avoid permanent renal damage. Untreated patients have poor prognosis, with a high chance to progression for dialysis and Chronic kidney disease (CKD) in a few months, or even death. We report a GPS case in a 63 years man, beginning with atypical symptoms six months before diagnosis, negative anti-GBM antibody, ANCA+, but with positive biopsy for disease.

Keywords: Goodpasture syndrome, diffuse alveolar hemorrhage, Chronic kidney disease.

*Médico residente de Clínica Médica do HUGV - UFAM

** Médica residente de Nefrologia do HUGV - UFAM

***Médico Nefrologista / preceptor e assistente da residência de clínica médica e Nefrologia

Introdução

Espectro da Síndrome pulmão-rim (SPR), a SG é caracterizada pela presença de anticorpos anti-MBG, resultando em glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) e HAD.^{1,2} Os anticorpos produzidos são geralmente da classe IgG, contra o domínio NC1 da cadeia alfa-3 do colágeno tipo IV.^{3,4}

A incidência aproximada é 1 caso para cada 1 milhão de pessoas por ano, com aparecimento bimodal em consoante à idade e diferenças com relação ao gênero: primeiro pico em homens na 3ª década de vida e segundo pico igual em ambos os sexos, a partir da 6ª década.^{2,4} Jovens têm mais quadros clássicos e idosos têm mais nefrite isolada. Infecções virais, o uso de cocaína, tabagismo e exposição a hidrocarbonetos são considerados possíveis fatores desencadeantes.⁵

O acometimento renal da SG é similar a outras formas de GNRP.⁶ As lesões pulmonares manifestam-se clinicamente por dispneia, tosse e hemoptise.⁷ Por existir casos sem acometimento pulmonar (40% dos casos), ou com lesão pulmonar isolada (5%), chama-se Doença de Goodpasture (DGP) apenas casos com lesão renal mais HAD associada e anti-MBG positivo (50%).¹

Pacientes com quadro clínico sugestivo devem ser encaminhados à biópsia renal. Em raríssimos casos a biópsia pulmonar indicada.⁸ Outros testes como imunofluorescência indireta ou ELISA podem ser usados, caso a biópsia esteja contraindicada ou por outros motivos deva ser atrasada; levando em consideração a variável acurácia dos testes sorológicos dependentes dos kits utilizados e do quantitativo de anticorpos circulantes nos pacientes. Por conta das manifestações clínicas parecidas e frequente associação com as vasculites, testes para anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) devem ser realizados em todos os casos.⁹ Diagnósticos diferenciais dessa síndrome

incluem Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), Granulomatose de Wegener (GW), Síndrome de Henoch-Schönlein, Poliarterite Nodosa e Crioglobulinemia.

O tratamento com plasmaferese, prednisona e ciclofosfamida deve ser prontamente instituído, pois melhoram a função renal e reduzem a mortalidade que é extremamente elevada nesses pacientes.¹⁰

Objetivamos demonstrar um caso de SG no qual apesar do tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico, e anticorpo anti-MBG negativo, apresentava história clínica compatível e biópsia característica desta enfermidade.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 63 anos, previamente hígido, apresentando, há 6 meses, quadro de hemoptise acompanhado de febrícula vespertina associado a náuseas com início há quatro meses. Realizou várias consultas médicas, uma das quais foi iniciado tratamento para tuberculose com COXCIP-4, sem melhora. Dois meses antes da internação hospitalar, constatou-se perda da função renal e apresentação de sintomas urêmicos. Ex-etilista social e ex-tabagista, abstêmio há aproximadamente 6 meses e 20 anos, respectivamente.

Na admissão, encontrava-se em bom estado geral, anictérico, acianótico, hipocorado, hidratado, sem linfadenomegalias e sem edemas. Estável hemodinamicamente. Aparelho respiratório com murmúrio levemente diminuído em bases com subcrepitanes. Demais aparelhos dentro da normalidade.

Exames laboratoriais: anemia normocrômica e normocítica; leucograma e plaquetograma normais. Creatinina 4,93mg/dL, ureia de 74 mg/dL, potássio de 5,6 mEq, velocidade de sedimentação de 14 mm/h. FAN: não reagente, anti-DNA não reagente, c-ANCA: reagente. p-

ANCA: negativo. Complemento e crioglobulina dentro da normalidade. Gasometria venosa sem alterações e pesquisas negativas para HIV, hepatites B e C. Ausência de BAAR no escarro em 2 amostras.

Urina I: 8 piócitos/campo, incontáveis hemácias por campo. Urina 24h: Diurese: 1560 ml. Depuração de Creatinina: 11,6ml/min/1,73m². Proteinúria 24h: 797mg/24h. Teste com ácido

sulfossalicílico urinário revelou ++ de proteína. Exames de imagem: radiografia de tórax com infiltrado bilateral inespecífico. Tomografia computadorizada de tórax apresentando imagem em vidro fosco e consolidações lobares (Figura A e B). A ultrassonografia renal mostrou rins isoecogênicos em relação ao fígado e relação córtico-medular preservada. Rim direito medindo 9,3 cm e o esquerdo 8,9 cm.

Feita biópsia renal mostrando 60% dos glomérulos esclerosados e fibrose intersticial (Figura C). A imunofluorescência direta foi positiva para anticorpo antimembrana basal glomerular, com depósitos difusos lineares de C3 e intensos de IgG (Figura D).

Tratamento, evolução, intercorrências e desfecho durante a internação: foi mantido em hemodiálise, iniciada há uma semana da admissão hospitalar e no sétimo dia de

internação submetido a corticoterapia com metilprednisolona 1000 mg/dia, por três dias consecutivos, mantendo após prednisona 60mg/dia. Na terceira semana de internação foi submetido a 1ª sessão de plasmáfereze por não apresentar melhora da função renal, e não se ter o resultado do anticorpo anti-MBG. Em dois meses foi submetido a 14 sessões de plasmaferese enquanto aguardava resultado do anti-MBG, que veio negativo após esse período. Nesse período evoluiu com infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter de duplo lúmen fazendo uso de antibioticoterapia com Vancomicina 1g a cada 48h por 14 dias e picos tensionais elevados, com melhora após uso de losartana potássica. Recebeu alta com diagnóstico de GP, estável, com necessidade de programa regular de hemodiálise e uso de prednisona 60mg/dia. Não houve recuperação da função renal.

A



B

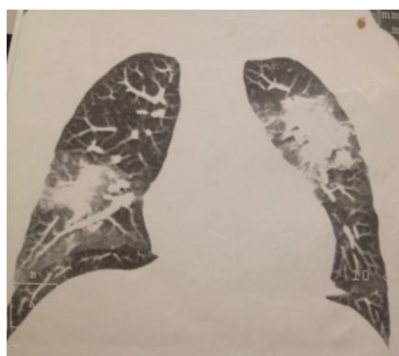


Figura A e B - Tomografia computadorizada de tórax - opacidade em vidro fosco em lobos inferiores, mais espessamento de septos interlobares e consolidação em lobo superior esquerdo e médio direito, sugerindo hemorragia alveolar.

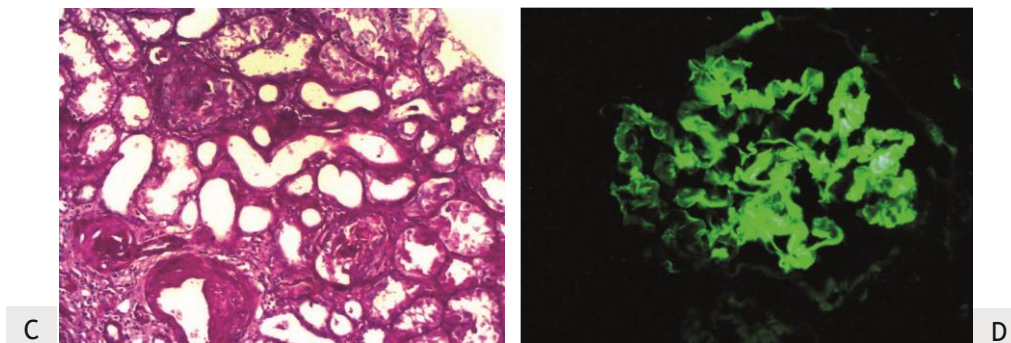


Figura C: biópsia renal - presença de glomérulos esclerosados (60%) e outros com necrose segmentar do tufo capilar e crescentes fibrocelulares. O interstício apresentava fibrose em 30% da amostra, envolvendo túbulos atrofícos, com focos de infiltrado linfomononucleado. Os demais túbulos apresentavam vacuolização, por vezes com cilindros hemáticos. Nas artérias havia fibrose intimal, além de hialinização das arteríolas. Figura D: Imunofluorescência direta - presença de anticorpo antimembrana basal glomerular, com depósitos difusos lineares de C3 e intensos de IgG.

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE GOODPASTURE

Discussão

Apresentações clínicas atípicas ou oligossintomáticas e doenças com evoluções mais arrastadas tendem a ser desafiadoras para o médico investigador. Por outro lado, períodos de incubação menores e quadros com maior número de sintomas facilitam às descobertas diagnósticas, na grande maioria das vezes infelizmente já com a doença avançada e limitações ao tratamento.

No caso apresentado, os sintomas iniciais sugeriam fortemente localização predominante de origem pulmonar, fato que motivou a busca de doenças como a tuberculose, descartadas durante a investigação. Com a consequente perda da função renal em ritmo acelerado, a constelação clínica compositora da SPR torneuse mais evidente, buscando-se enfermidades como LES, GW, Síndrome de Henoch-Schönlein, Poliarterite Nodosa, Crioglobulinemia e SG.

Após a negatividade do anticorpo anti-MBG e presença de c-ANCA, o diagnóstico de GW foi proposto, tamanha a relação deste anticorpo com GW.¹¹ Em uma revisão com 88 pacientes que apresentavam hemorragia pulmonar e nefrite, 6 apresentaram somente anticorpos anti-MBG, 7 tinham ambos os anticorpos, e 48 apresentaram apenas ANCA+.¹² Além disso, em uma série de casos publicados, a DGP foi

responsável por menos de 20% dos casos de GNRP.¹³ Apenas com a realização da biópsia, exibindo padrão clássico histológico, o diagnóstico SG foi definido.¹⁴ Observar que mesmo na ausência de anti-MBG, a SG pode estar presente.¹⁵ A detecção no soro de ANCA sugere associação com vasculites sistêmicas, mas nem sempre manifestas,¹⁵ como no relato.

Tanto em SG como GW a base do tratamento é indução da remissão com terapia imunossupressora, e manutenção do tratamento por um período variável; ressaltando a necessidade da plasmaférese no caso da SG.^{16,17,18} Segundo alguns relatórios, desfechos para IRC ou morte foram 40% menor quando tratados com plasmaférese mais imunossupressão. Em contrapartida, somente um pequeno percentual de pacientes é diagnosticado precocemente. Em uma série de casos descritos com 67 pacientes, diálise ou morte ocorreram em mais de 90%.¹⁹ Noutro, de 32 pacientes com a síndrome de Goodpasture, 29 evoluíram para IRC em menos de seis meses.²⁰

O prognóstico é pior naqueles com oligúria, fibrose avançada (mais de 50% de crescentes na biópsia renal), creatinina superior a 5,7 mg/mL ou a necessidade de diálise.² Neste relato em questão, a demora no diagnóstico (6 meses) e retardo do início do tratamento foi fundamental para perda definitiva da função renal.

Referências Bibliográficas

1. Shinjo S, Hasegawa E, Malheiros D, Levy-Neto M. Síndrome De Goodpasture. *Acta Reumatol Port.* 2008;33:220-223.
2. Bolton WK. Goodpasture's Syndrome. *Kidney Int* 1996; 50:1753.
3. Lahmer T, Heemann U. Anti-glomerular basement membrane antibody disease: A rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung. *Autoimmunity Reviews* 2012; 12, 169-173.
4. Zou J, Hannier S, Cairns LS, Barker RN, Rees AJ, Turner, NA, Phelps, RG. Healthy Individuals Have Goodpasture Autoantigen-Reactive T Cells. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2008;19(2):396-404..
5. Risso JA, Mazzocchi O, De All J, Gnocchi CA. Síndrome Pulmon-Riñon. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2009; 69: 663-673
6. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010; 363:343.
7. Radovan B, Minić P, Marković-Lipkovski J, Stajić N, Savić N, Rodić M. Pulmonary renal syndrome in a child with coexistence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-glomerular basement membrane disease: case report and literature review. *BMC Nephrology* 2013; 14: 66.
8. Andres G, Brentjens J, Kohli R, Anthone R, Anthone S, Baliah T et al. Histology of human tubulo-interstitial nephritis associated with antibodies to renal basement membranes. *Kidney Int* 1978; 13:480.
9. Sinico RA, Radice A, Corace C, Sabadini E, Bollini B. Anti-glomerular basement membrane antibodies in the diagnosis of Goodpasture syndrome: a comparison of different assays. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:397.
10. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Longterm outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134:1033.
11. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101.
12. Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156:440.
13. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Cervera R, Ingelmo M, Khamashta MA, Revert L, Hughes GR, Urbano-Marquez A: Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney* 1992, 20:231-239.
14. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD: Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004, 66:2535-2540.
15. Litwin CM, Mouritsen CL, Wilfahrt PA, Schroder MC, Hill HR. Anti-glomerular basement membrane disease: role of enzyme-linked immunosorbent assays in diagnosis. *Biochem Mol Med* 1996; 59:52.
16. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:403.
17. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Michael J, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and

Rebello et al

cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. QJM 1997; 90:401.

18. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3d, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. Medicine (Baltimore). 1985; 64:219.

19. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. Kidney Int 1973; 3:74.

20. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med 2001;134:1033-1042.