

Síndrome de Goodpasture – A Propósito de Um Caso Clínico

NATALINA MIGUEL, CONCEIÇÃO MOTA, PAULA FERREIRA, RICARDO ARAÚJO, ANTÓNIO VILARINHO, ELOI PEREIRA

*Serviço de Nefrologia e Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos
do Hospital Maria Pia.*

Resumo

O Síndrome de Goodpasture é uma doença auto-imune mediada por anticorpos anti-membrana basal contra a cadeia $\alpha 3$ do colagénio tipo 4, manifestando-se por atingimento renal e pulmonar, com prognóstico muito reservado.

Os autores apresentam o caso clínico de um adolescente do sexo masculino de 14 anos, raça caucasiana, internado por insuficiência respiratória e insuficiência renal grave em que a presença de anticorpos anti-membrana basal e depósitos lineares de IgG à imunofluorescência na biópsia renal nos levaram ao diagnóstico de Síndrome de Goodpasture.

Fazem-se algumas considerações sobre a doença, tratamento e prognóstico.

Palavras-chave: Síndrome de Goodpasture, plasmaferese e imunossupressão.

Summary

Goodpasture Syndrome is an auto-immune disease, mediated by antibasement membrane antibodies against type 4 collagen's chain $\alpha 3$, manifested by renal and pulmonary involvement with a severe prognosis. The authors report the clinical case of a 14 year old caucasian male, admitted at Maria Pia Hospital for respiratory distress and end-stage renal failure.

The existence of a lung-kidney syndrome associated to linear deposits of antiglomerular basement membrane antibodies on immunofluorescence, lead us to the diagnosis of Goodpasture Syndrome.

Some considerations are made about the disease, treatment and prognosis.

Key-Words: Goodpasture Syndrome, plasmapheresis and immunosuppression.

Introdução

Em homenagem a Ernest Goodpasture que descreveu o primeiro doente em 1919¹, Stanton e Tange, em 1958, denominaram a associação de hemorragia pulmonar e glomerulonefrite necrotizante apresentada por um grupo de doentes que faleceram, Síndrome de Goodpasture².

O Síndrome de Goodpasture é definido pela tríada: glomerulonefrite rapidamente progressiva, hemorragia pulmonar e presença de anticorpos circulantes anti-membrana basal glomerular (anti-MBG)³.

É um síndrome raro e embora possa aparecer em qualquer idade é muito pouco frequente na infância, havendo só 6 casos descritos em crianças até 1992⁴. O prognóstico é reservado pelo que a instituição precoce de terapêutica e o envio a um Centro especializado é de vital importância³⁻¹².

Descreve-se o caso de um adolescente de 14 anos com Síndrome de Goodpasture e tecem-se algumas considerações sobre a doença, tratamento e prognóstico.

Caso Clínico

PJGL, adolescente de 14 anos, do sexo masculino, previamente saudável e não fumador, natural e residente em Fafe, foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos e Serviço de Nefrologia do Hospital Maria Pia a 12/6/95, por insuficiência respiratória e renal.

Início de doença 15 dias antes do internamento, com astenia, anorexia, febrícula, mal estar geral e dispneia ocasional. Recorreu ao médico ao 8º dia tendo sido medicado com eritromicina oral por infiltrado pulmonar bilateral. Agravamento progressivo da dificuldade respiratória com aparecimento de ortopneia ao 12º dia pelo que recorreu ao Hospital de Guimarães onde efectuou exames complementares que mostraram anemia, leucocitose com neutrofilia, creatinina sérica de 10,4 mg/dl, hiperkaliemia e acidose metabólica com hipoxemia (quadro 1), tendo sido transferido para o Hospital Maria Pia.

À admissão apresentava parâmetros antropométricos adequados à idade (peso - 42 Kg; altura - 152 cm), apirético, pálido, taquicárdico, hipertensão arterial (177-120mmHg), polipneia, tiragem global, sarridos crepitantes à auscultação pulmonar, hepatomegalia com bordo hepático palpável 1 cm abaixo de rebordo costal direito, edemas maleolares discretos e oligúria.

Os exames subsidiários efectuados revelaram agravamento de anemia e da função renal (quadro 1).

A ecografia renopélvica revelou a existência de rins de tamanho normal, hiperecogenicidade renal bilateral sem diferenciação cortico-medular; a radiografia pulmonar, infiltrado bilateral hilofugal e o ecocardiograma normal. Em virtude de agravamento do quadro clínico, com aparecimento de hemoptises violentas, fez transfusões de concentrado de glóbulos rubros e iniciou bolus de metilprednisolona nas doses de 1 g no 1º, 3º e 5º dia de internamento e 500 mg no 7º e 9º dia. Fez a primeira hemodiálise no dia da admissão, repetindo no 2º, 3º e 4º dia, e posteriormente passou a 3 hemodiálises por semana.

O estudo imunológico mostrou anticorpos antinucleares e anti-neutrofílico citoplasmáticos (ANCA) negativos e anti-MBG positivos (Quadro 2).

A biópsia renal realizada a 15/6/97, constituída por 22 glomérulos, revelou à microscopia óptica, crescentes celulares e fibrocelulares em mais de 50% dos glomerulos e fibroialinização parcial ou total nos restantes, acentu-

adas lesões tubulo-intersticiais, dilatação de tubulos com atrofia do epitélio, cilindros proteicos, hemáticos e granulados, infiltração difusa por mononucleares e áreas de fibrose intersticial. À imunofluorescência verificou-se a existência de depósitos lineares de IgG e vestigiários de IgA.

Perante o diagnóstico de Síndrome de Goodpasture iniciou a 17/6/97 plasmaferese com trocas de 1,2 a 1,8 litros (6 sessões em dias consecutivos) e, após os bolus de metilprednisolona, prednisolona 2 mg/kg/dia (progressivamente diminuída a partir do 1º mês, tendo sido suspensa aos 6 meses) e ciclofosfamida oral 1,5 mg/kg/dia durante 4 meses.

Os anticorpos anti-MBG tornaram-se negativos e assim se mantêm após um ano de início da doença.

Verificou-se resolução do quadro respiratório, recuperação parcial da função renal suspendendo hemodiálise em 26/8/95. A função renal veio a deteriorar-se progressivamente tendo reiniciado programa de hemodiálise a 4/1/96.

QUADRO I

Resultados de exames complementares de diagnóstico

Data	11/6/96	12/6/95	22/6/95	29/7/95	11/9/95	4/1/96
Hemoglobina (g/dl)	9,2	7,6	7,8	9,8	12	
VG (%)	27,3	23	24	30	38	
Leucócitos/L	23 000	8 900	27 800	10 600	11 900	
N / E / L (%)	88/2/6	82/2/14				
Plaquetas/L	384 000	262 000	386 000	190 000	325 000	
Prot. C React. (mg/dl)		< 0,5		< 0,5		
Ureia (mg/dl)	300	199	96	160	124	152
Creatinina (mg/dl)	10,4	11,9	5,2	6,7	3,5	5,5
Pr. Totais/Alb (g/L)		52/28				
TGO/TGP (U/L)		- / 14				
Fosf. Alcalina/ DHL (U/L)		143 / 804				
TP / TXP / TTP		12,2/100%/24,2				
GASOMETRIA						
pH	7,32	7,27		7,23		
PO ₂	32,1	40		36,2		
PCO ₂	27,9	30,5		46,4		
HCO ₃	14,1	14,1		19,6		
BE	-10	-11,1				
Hemocultura		Negativo				
Urocultura		Negativo				
Sedimento urinário	Numerosos leucócitos, eritrócitos, raros cilindros eritrocitários					

QUADRO II

Resultados de exames complementares de diagnóstico

IgG mg/dl	401 (793-1590)
IgA mg/dl	192 (114-457)
IgM mg/dl	68.3 (29-226)
C3 mg/dl	110 (81-167)
C4 mg/dl	23.6 (12-42)
Haptoglobina mg/ml	135 (92-116)
TASO UI/dl	514 (<200)
VDRL	negativo
α 1 antitripsina mg/dl	276 (90-169)
Orosomucoide mg/dl	163 (45-109)
ANA	negativo (<1/40)
ANCA	negativo (<1/20)
Anticorpo anti-MBG	21.1 (<10)
Crioglobulinas (24, 48, 72 horas) μ /ml	negativo (<40)

Discussão

A hemorragia pulmonar e a doença renal podem coexistir em diversas doenças de natureza imunológica e não imunológica.

Entre os diagnósticos diferenciais do síndrome pulmão-rim destacam-se: Síndrome de Goodpasture, Lupus Eritematoso Disseminado, Anáfila de Hipersensibilidade, Granulomatose de Wegener, Purpura de Shonlein Henoch, Crioglobulinemia Mista, Artrite Reumatoide com Vasculite Sistêmica^(3, 12-15). A Vasculite com ANCA positivos é uma causa frequente de glomerulonefrite crescêntica acompanhada de hemorragia pulmonar em que podem coexistir anticorpos anti-MBG e ANCA sendo a classe de IgM de ANCA particularmente susceptível de associação com hemorragia pulmonar⁽¹³⁾.

No Síndrome de Goodpasture o atingimento renal é caracterizado por glomerulonefrite rapidamente progressiva, com perda rápida da função renal ocorrendo em dias ou semanas. Raramente a insuficiência renal é ligeira⁽⁶⁾.

Histologicamente nesta doença encontra-se uma glomerulonefrite crescêntica indistinguível de outras glomerulonefrites crescênticas com insuficiência renal rapidamente progressiva⁽⁹⁾. Caracteristicamente a imunofluorescência tem um padrão linear de imunoglobulinas e complemento ao longo das membranas basais glomerulares o que a diferencia das outras glomerulonefrites crescênticas^(4, 6). O comprometimento pulmonar enquadra-se nos síndromes de hemorragia alveolar cujas manifestações cardinais incluem hemoptises, dispneia, hipoxemia, anemia e opacidades alveolares na radiografia pulmonar⁽¹⁶⁾.

A identificação de auto-anticorpos dirigidos à cadeia alfa 3 da molécula de colagénio tipo IV da membrana basal ajudou a caracterizar o síndrome de Goodpasture sendo actualmente considerados os responsáveis da glomerulonefrite^(5, 6).

A falta de suspeição diagnóstica perante um síndrome de hemorragia alveolar poderá ter consequências sérias, nomeadamente a progressão rápida para a insuficiência respiratória aguda que poderá ser a primeira manifestação de uma doença sistémica com atingimento de órgãos extra-pulmonares, particularmente os rins⁽¹⁴⁾.

É reservado o nome de Síndrome de Goodpasture quando existe compromisso dos dois órgãos, rim e pulmão; se não houver atingimento pulmonar tratar-se-á de uma glomerulonefrite crescêntica com atc anti-MBG -Idiopática tipo I ou simplesmente denominada nefrite anti-MBG. A instalação do quadro pulmonar que habitualmente precede a insuficiência renal pode surgir simultaneamente ou, raramente, semanas ou meses após o doente ter insuficiência renal. A hemorragia pulmonar pode ser precipitada pela inalação de hidrocarbonetos e pelo fumo de tabaco e é de gravidade muito variável⁽³⁾.

No nosso caso é difícil definir a cronologia dos sintomas, pulmonares e renais, já que o doente surgiu com insuficiência renal perfeitamente instalada e as manifestações pulmonares poderiam à admissão ser interpretadas como complicação do quadro urémico e da retenção hídrica (edema pulmonar e/ou pneumonite urémica). Porém a evolução do quadro com o aparecimento de hemoptises violentas permite-nos afirmar como altamente provável estarmos em presença da tríade completa: glomerulonefrite rapidamente progressiva, hemorragia pulmonar e presença de anticorpos anti-membrana basal.

Os doentes com Síndrome de Goodpasture exigem medidas terapêuticas urgentes num Centro especializado em virtude da taxa de mortalidade ser superior a 75% na ausência de tratamento⁽⁶⁾.

Os novos tratamentos são justificados para retirar anticorpos anti-MBG através da utilização de plasmáfereze ou imunoadsorção extra-corporal e pela supressão farmacológica com imunossuppressores da resposta inflamatória e imunitária^(4, 6). Estas medidas permitem baixar a mortalidade para valores inferiores a 15%⁽⁶⁾.

Os indicadores de prognóstico mais importantes para a sobrevida renal são o volume de diurese, a creatinina à admissão hospitalar e o número e natureza dos crescentes na biópsia renal, considerando-se que os doentes oligúricos, com creatinina superior a 6 mg/dl e com mais de 50% de glomérulos com crescentes (essencialmente se houver um grande componente de fibrose), têm péssimo prognóstico, sendo a insuficiência renal muito raramente reversível⁽⁸⁻¹²⁾.

Alguns autores afirmam que a plasmáfereze e a imunossupressão só é eficaz, no sentido da reversão da função renal, numa fase muito precoce da doença, na ausência de crescentes fibrosos e por esse motivo nestes

casos fazem plasmaferese e imunossupressores somente se a hemorragia pulmonar estiver presente^(8, 10).

No nosso caso o doente estava oligúrico, apresentava 11,9 mg/ml de creatinina à admissão e a biópsia apresentava um grande componente de fibrose – 50% dos glomérulos, para além da fibrose intersticial e atrofia tubular, o que denotava grau avançado de esclerose renal global e havia sintomatologia pulmonar preocupante pelo que decidimos tratar com plasmaferese e imunossupressão. Controlamos a doença pulmonar e conseguimos, mesmo assim, uma melhoria parcial da função renal, tendo suspenso diálise durante 4 meses.

A perda paulatina da função renal que posteriormente se verificou pensamos poder ser atribuída à hialinização total ou parcial dos restantes 50% de glomérulos com crescentes celulares e fibrocelulares além da evolução da fibrose intersticial já verificada aquando da biópsia. A hiperfiltração glomerular que é comum na evolução da insuficiência renal crónica de qualquer etiologia⁽¹⁷⁾ ou um novo surto de crescentes, apesar dos anticorpos anti-MBG se tornarem negativos poucos dias após a admissão e nunca mais serem detectados, são hipóteses que não se podem completamente excluir. De acordo com a hipótese de hiperfiltração glomerular prescreveram-se inibidores da enzima de conversão da angiotensina, mas sem sucesso objectivo, já que a evolução foi para insuficiência renal terminal com necessidade de terapêutica substitutiva.

Este caso clínico serve para nos alertar para um diagnóstico que, apesar da sua raridade (frequência estimada em 0,8 casos por milhão de habitantes por ano)⁽⁶⁾, deve ser pensado na presença de uma criança com patologia respiratória e sedimento urinário com hematoproteinúria e cilindrúria, na medida em que a instituição precoce de terapêutica não só reduz a mortalidade como pode controlar a doença renal e a evolução para insuficiência renal terminal.

BIBLIOGRAFIA

- Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158: 864-70.
- Stanton MC, Tange JD. The Goodpasture's Syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Austr Ann Med* 1958; 7: 132-44.
- Glasscock RJ, Adler SG, Ward HJ, Cohen AH. Secondary glomerular disease. In: BM Brenner, Fc Rector Jr (eds). *The Kidney*, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1498-596.
- Gilvarry J, Doyle G. F, Gill D. G. Good outcome in anti-glomerular basement membrane nephritis. *Pediatr Nephrol*. 1992, 6: 244-246.
- Segelmark M, Butkowsky R, Wieslander J. Antigen restriction and IgG subclasses among anti-GMB autoantibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 991-96.
- Hellmark T, Segelmark M, et Wieslander J. Auto-anticorps dirigés contre les composants des membranes basales rénales. *Flamarion Médecine – Sciences – Actualités Nephrologiques* 1996; 303-12.
- Merkel F, Pullig O, Marx M, Netzer KO, Weber M. Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-BM-Ab)-mediated disease: report of 35 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 372-6.
- Heilman RL, Offord KP, Holley KE, and Jorge AV. Analysis of risk factors for patients and renal survival in crescentic glomerulonephritis. *Am J kidney Dis* 1987; IX: 98-107.
- Couser WG. Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Classification, Pathogenetic Mechanisms, and Therapy. *Am J of Kidney Dis* 1988; XI: 449-64.
- Heaf JG, Jorgensen F, Nielsen LP, Treatment and Prognosis of Extracapillary Glomerulonephritis. *Nephron* 1983; 35: 217-24.
- Jardim H, Leake J, Risdon R. A et al. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 231-235.
- Barbara R, Cole and Salinas – Madrigal L. Acute proliferative glomerulonephritis and crescentic glomerulonephritis. In *pediatric Nephrology*, 3rd ed. Holliday, Barrat and Avner, eds. 1993. 693-716.
- Jayne DRW, Jones S J, Severn A, Shaunak S, Murphy J, Lockwood CM. Severe pulmonary hemorrhage and systemic vasculitis in association with circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies of IgM class only. *Clinical Nephrology* 1989; 32: 101-6.
- Boyce NW, and Holdsworth S R. Pulmonary Manifestations of the Clinical Syndrome of Acute Glomerulonephritis and Lung Hemorrhage. *Am J of Kidney Dis* 1986 VIII: 31-6.
- Woodworth TG, Abuelo GJ, Austin HA. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney International* 1994; 46: 1-15.
- Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar Hemorrhage Syndromes: Diffuse Microvascular Lung hemorrhage in Immune and Idiopathic Disorders 1984; 63: 343-59.
- Timothy MW, Kerrshwar B, Barry BM. Nephron adaptation to renal injury. In: BM Brenner, Fc Rector Jr (eds). *The Kidney*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 2011-48.

Correspondência: Conceição Mota
Serviço de Nefrologia
Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Boavista, 827
4050 PORTO