

SINDROME PULMÃO-RIM

LUÍSA VALLE, SOFIA PIMENTA, PATRÍCIA PINTO, CARMEN VALBUENA, MANUELA DIAS,
F. CARNEIRO CHAVES

Serviço de Medicina A, (Unidade de Reumatologia) e Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de São João. Porto.

RESUMO

A coexistência de glomerulonefrite e hemorragia pulmonar define a síndrome pulmão-rim. São várias as entidades nosológicas que podem apresentar essas particularidades clínicas.

A tríada constituída por hemorragia pulmonar difusa, glomerulonefrite e anticorpos antimembrana basal glomerular circulantes caracteriza a Síndrome de Goodpasture.

Os autores descrevem um caso clínico de Síndrome de Goodpasture e fazem uma revisão da literatura.

Palavras Chave: Síndrome pulmão-rim, Síndrome de Goodpasture, glomerulonefrite, hemorragia pulmonar, anticorpos

SUMMARY

LUNG-KIDNEY SYNDROME

The lung-kidney syndrome is characterized by the coexistence of glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage. However these manifestations can define different pathologies.

The association of diffuse pulmonary hemorrhage, glomerulonephritis and circulating anti-glomerular basement membrane antibodies define Goodpasture syndrome.

We report a case of Goodpasture syndrome with review of the literature.

Key Words: Pulmonary hemorrhage, lung-kidney, glomerulonephritis

INTRODUÇÃO

A síndrome pulmão-rim foi descrita por Goodpasture em 1919 num doente de 18 anos com hemorragia pulmonar e glomerulonefrite¹. Em 1958, Stanton e Tange, usaram pela primeira vez o epónimo de síndrome de Goodpasture (SG) para designar uma série de doentes com características clínicas similares à descrição inicial de Goodpasture².

A identificação dos anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) em 1967³, permitiu um melhor conhecimento dos mecanismos etiopatogénicos desta síndrome.

Na actualidade sabe-se que a coexistência de glomerulonefrite e hemorragia pulmonar pode acontecer em várias doenças (Quadro 1), com mecanismos patogénicos diferentes. O termo síndrome de Goodpasture reserva-se apenas para os casos de glomerulonefrite induzida por anticorpos anti-MBG com hemorragia pulmonar associada.

Quadro 1: *Causas de Glomerulonefrite rapidamente progressiva e Hemorragia pulmonar*

CAUSAS DE GLOMERULONERITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA / INSUFICIÊNCIA RENAL E HEMORRAGIA PULMONAR
Síndrome de Goodpasture
Vasculite sistémica
Granulomatose de Wegener
Poliangeite microscópica
Lúpus Eritematoso Sistémico
Síndrome de Churg-Strauss
Outras vasculites
Vasculite Reumatóide
Doença de Behçet
Crioglobulinemia
Drogas: penicilamina, hidralazina
Outras causas de IR e hemorragia pulmonar
Edema pulmonar e IR
Pneumonia severa (<i>Legionella</i>)
Intoxicação por paraguato
Trombose da veia renal com embolia pulmonar

Para o diagnóstico diferencial da SG com outras síndromas pulmão-rim, nomeadamente entidades que cursam com nefrite por depósitos tecidulares de imunocomplexos ou associadas à presença de anticorpos anti-citoplasma do neutrófilo (ANCA), é fundamental a determinação dos anti-MBG circulantes bem como o seu depósito

linear a nível da membrana basal glomerular na biopsia renal.⁴

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso clínico de um homem de 72 anos, diabético tipo 2 e com história de tuberculose pulmonar 30 anos antes, medicado no ambulatório com antidiabéticos orais. Referia fadiga, anorexia e dispneia para esforços progressivamente menores desde seis meses antes e hemoptises com cinco meses de evolução. Por agravamento da dificuldade respiratória e dos edemas periféricos foi trazido ao Serviço de Urgência.

No exame físico encontrava-se taquipneico, TVJ + a 45° e tiragem supraclavicular e intercostal. Apresentava palidez acentuada da pele e mucosas. Hemodinamicamente estável (TA 172/83 mmHg, FC 83 bpm), FR 28 cpm, Tª a. 37,1°C e saturação de O₂ 96%. Sons cardíacos ensurdecidos e diminuição dos sons respiratórios, com crepitações inspiratórias no 1/3 inferior de ambos campos pulmonares. Abdómen sem organomegalias presentes e edemas moles periféricos nos membros inferiores até a raiz da coxa.

Analiticamente foi evidenciada anemia normocítica e normocrómica, elevação da velocidade de sedimentação e da proteína C reactiva, hiperglicemia e insuficiência renal. Apresentava elevação dos D- dímeros e hipocapnia na gasometria arterial (Quadro 2). A radiografia de tórax mostrou infiltrados algodonosos bilaterais (Figura 1). O electrocardiograma evidenciou ritmo sinusal, FC 71 bpm e bloqueio incompleto de ramo direito. O ecocardiograma revelou moderada regurgitação tricúspide, PSAP= 65 mmHg e dilatação moderada das câmaras direitas, com aplanamento do septo interventricular sugestivo de sobrecarga da pressão do ventrículo direito. A função sistólica do ventrículo esquerdo encontrava-se globalmente conservada e a do ventrículo direito ligeiramente comprometida.

Realizou TAC torácico espiral (Figuras 2 e 3) que não revelou sinais de tromboembolismo pulmonar, e mostrou cardiomegalia com dilatação predominante das câmaras direitas, múltiplas opacidades dispersas tipo “vidro despolido” associado a espessamento dos septos interlobulares e bronquiectasias cilíndricas no lobo superior esquerdo com fenómenos fibróticos no pulmão do mesmo lado, relacionáveis com os antecedentes de tuberculose pulmonar.

O doente efectuou transfusão de duas unidades de eritrócitos no Serviço de Urgência e foi internado no Serviço de Medicina Interna (Medicina A).

Iniciou terapêutica diurética, com melhoria da dificuldade respiratória. Verificou-se agravamento da anemia e

Quadro 2: Exames analíticos no SU

EXAMES ANALÍTICOS NO SERVIÇO DE URGÊNCIA

• Hemograma:

Hb 7.7 g/dl, Hct. 24.1%, MCV 88.5 fL, MCHC 32 g/dl

WBC: $6.03 \times 10^9/L$ (N: 81.7%, L: 12.8%)Plaquetas: $319 \times 10^9/L$

• VSG 1ª h: 87 mm, PCR: 47.3 mg/L

• Bioquímica:

Na 141 mEq/L, K 5.9 mEq/L,

Glicose 1.50 gr/dl, ureia 1.47 g/L, creatinina 3.83 mg/dl

• Gasometria arterial (3l/min):

PH 7.451, P_{O2} 85.5, PCO₂ 31.6, HC0₃ 23.3, Sat O₂ 97%

• Estudo da coagulação: normal

• D- dímeros : 1. 5 microg/ml



Figura 1: Radiografia de tórax
Infiltrados alveolares bilaterais



Figura 2 e 3: TAC TORÁCICO

Múltiplas opacidades dispersas tipo "vidro despolido" associada a espessamento dos septos interlobulares e bronquiectasias cilíndricas no lobo superior esquerdo com fenômenos fibróticos no pulmão do mesmo lado, relacionáveis com os antecedentes de tuberculose pulmonar.

da função renal, com necessidade de transfusão de várias unidades de eritrócitos e de hemodiálise. Efectuou vários exames auxiliares de diagnóstico (Quadro 3) para esclarecimento desta síndrome pulmão-rim.

O estudo imunológico revelou positividade para anticorpos anti-MBG e ANCA (PR3). A biópsia renal mostrou um quadro de glomerulonefrite crescêntica com crescentes predominantemente celulares e ligeira proliferação endocapilar (Figura 4). O estudo por imunofluorescência revelou positividade de forma linear para Ig G e granular para C3c, Ig M e C1q.

Os achados morfológicos, em conjunto com a clínica e o estudo imunológico, permitiram o diagnóstico de Síndrome de Goodpasture.

O doente iniciou terapêutica com ciclofosfamida 2 mg/Kg/dia, pulsos de metilprednisona (1gr ev 3 dias) e poste-

riormente prednisolona 1 mg/kg/dia e plasmaferese (dez sessões).

Durante o internamento a função renal melhorou, permitindo suspender a hemodiálise temporariamente e os anticorpos anti-MBG negativaram após 18 dias de tratamento.

No seguimento na consulta externa não apresentou novos episódios de hemoptises, no entanto, reiniciou programa regular de hemodiálise. Foi internado por duas vezes por sépsis com ponto de partida no cateter da hemodiálise. Durante os internamentos, para além da terapêutica antibiótica, efectuou prednisolona 1mg/Kg/dia. Os anticorpos anti-MBG mantiveram-se negativos, tendo-se procedido à redução progressiva da corticoterapia.

O doente veio a falecer sete meses após o diagnóstico, na sequência de um acidente vascular cerebral isquémico.

Quadro 3: Exames auxiliares e de diagnóstico durante o internamento

EXAMES AUXILIARES E DE DIAGNÓSTICO DURANTE O INTERNAMENTO
<ul style="list-style-type: none"> • Sedimento urinário : Leucócitos: 5.4/campo, eritrócitos: 768/campo, cilindros totais 9.3/campo • Proteinúria de 24 h : 3.56 g/L • Marcadores víricos (VHB, VHC, HIV 1 e 2) : negativos • Hemoculturas, bacteriológico de urina e secreções brônquicas: negativos • Estudo serológico: negativo • Ecografia renal : Rins com 12.5 cm de diâmetro bipolar com ligeira hiperecogenicidade cortical e proeminência medular consequente (sugestivo de rins diabéticos) • Broncoscopia: sem alterações morfológicas ou topográficas • Lavado broncoalveolar : Contagem celular total e diferencial normais Citologia: negativa para células malignas Exame cultural negativo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>: exame directo, cultural e PCR do DNA negativos • Imunologia: Imunoglobulinas e complemento normais ANA's, anti-Ds DNA, anti-Sm, anti SSA/SSb, anti-centrómero, anti-SCL 70, anti-cardiolipina e anti-b2 glicoproteína: negativos Ac anti-MBG: positivos ANCA: PR3 98.5 EU (N<20) and MPO <20 EU (N<20)

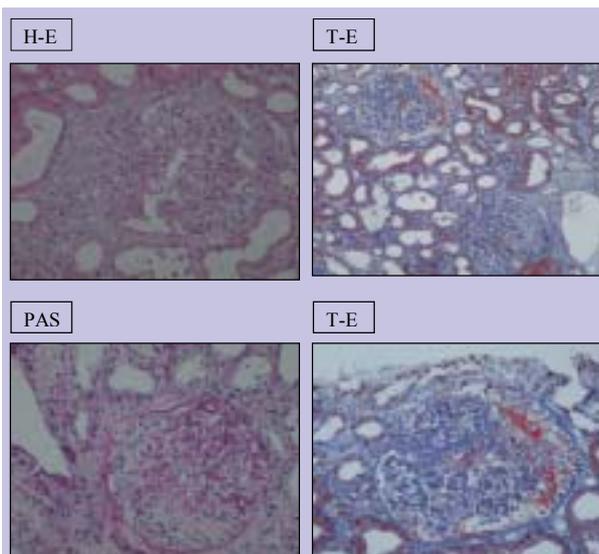


Figura 4: Biópsia renal
Glomerulos com crescentes celulares

DISCUSSÃO

A apresentação clínica clássica da SG é uma hemorragia pulmonar de aparecimento súbito com nefrite, frequentemente crescéntrica. Ainda que alguns doentes podem apresentar insuficiência renal ligeira, tipicamente a SG caracteriza-se por insuficiência renal grave que, sem tratamento, evolui rapidamente para insuficiência renal terminal⁵.

Existem dois picos de incidência dependentes da idade. Um primeiro pico que afecta preferencialmente homens na terceira década da vida e um segundo pico que atinge de igual forma ambos os sexos, a partir da sexta década.^{4,6}

A apresentação clínica nos jovens é frequentemente súbita, com hemoptises, queda do hematócrito, palidez, tosse, febre, dispneia, hematúria e proteinúria não nefrótica⁴. Pode tratar-se de uma expeçãoção hemoptoica, sem dispneia ou de uma hemorragia pulmonar grave com anemia e insuficiência respiratória agudas⁷⁻⁹. Durante os surtos de hemorragia pulmonar a radiografia de tórax evidencia infiltrados pulmonares difusos, que objectivam a localização múltipla da hemorragia alveolar. Na fase de resolução, observa-se um padrão reticular e, após múltiplos episódios de hemorragia alveolar, pode aparecer um padrão intersticial residual, como consequência da fibrose pulmonar^{9,10}. A doença renal isolada é mais prevalente nos idosos, não se tendo verificado diferenças de sexo.

Avanços recentes a nível das técnicas de detecção de anticorpos anti-MBG, permitiram melhorar a capacidade diagnóstica. Os anticorpos anti-MBG circulantes exercem um papel fundamental na patogénese da doença, ao unirem-se aos epítomos localizados na parte dominante não colágena 1 da cadeia alfa 3 do colagénio tipo IV da membrana basal^{11,12}. Frequentemente isolados no soro, também podem ser encontrados depositados de forma linear na membrana basal do tecido renal ou pulmonar.^{13,14}

Aproximadamente 25% dos doentes com SG apresentam anticorpos anticitoplasma do neutrófilo (ANCA), preferencialmente anti-mieloperoxidase¹⁵, representando um subgrupo de doentes com bom prognóstico uma vez instituído o tratamento, provavelmente por se tratar de uma variante associada à vasculite⁷.

A biópsia renal é essencial e permite a confirmação diagnóstica, assim como a quantificação do grau de atingimento renal⁴.

A evolução natural da doença leva à morte num período de 6 a 12 meses. O tratamento deve ser iniciado sem dilação para tentar melhorar a sobrevida e preservar a função renal. A combinação de prednisolona, ciclofosfamida e plasmaferese, tem-se mostrado efectiva no tratamento da SG^{6,16,17}. Contudo, o tratamento imunossupressor acarreta serias complicações, nomeadamente infecções recorrentes⁵, que põem em perigo a vida do doente; no entanto, a causa mais frequente

de morte é a hemorragia pulmonar.

Na altura do diagnóstico, o prognóstico encontra-se condicionado pela existência de oligúria, fibrose avançada, mais de 50% de crescentes na biópsia renal, uma creatinina sérica superior a 5,7 mg/dl ou a necessidade de diálise^{4,16}. Os doentes que apresentam doença moderada ou grave, e que não apresentam disfunção renal na altura do diagnóstico, geralmente respondem à terapêutica. Pelo contrário, poucos dos doentes que necessitam de substituição renal na primeira fase, recuperaram a função renal⁵.

A recorrência da doença, caracterizada pela presença de anticorpos anti-MBG tem sido descrita, podendo ocorrer anos após a apresentação inicial, com ou sem evidência de doença renal ou pulmonar¹⁸. É mais frequente nos doentes com positividade para os ANCA, apontando mais a uma reactivação da vasculite e não da SG⁵.

No caso que descrevemos, os achados histológicos e a demonstração dos anticorpos anti-MBG permitem afirmar o diagnóstico de Síndrome de Goodpasture. O doente apresentava vários factores de risco cardiovascular, nomeadamente idade, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistólica. O tratamento imunossupressor realizado, determinou não só as complicações infecciosas, mas também pode ter sido responsável pela progressão do processo aterosclerótico generalizado que levou à morte do doente por um acidente vascular cerebral isquémico.

BIBLIOGRAFIA

- GOODPASTURE EW: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of pneumonia. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863-870.
- STANTON MC, TANGE JD : Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Austr Ann Med* 1958; 7: 132-144.
- LERNER RA, GLASSOCK KJ, DIXON FJ: The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1967; 126:989-1004.
- HUDSON BG, TRYGGVASON K, SUNDARAMOORTHY M, NEILSON EG: Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003; 348:2543-56.
- ROSE BD, KAPLAN AA, APPEL GB: Treatment of anti-GBM antibody disease (Goodpasture's syndrome). 2002: 10 No 2. UpToDateâ www.uptodate.com
- SAVAGE CO, PUSEY CD, BOWMAN C, REES AJ, LOCKWOOD CM: Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:301-4.
- BOSCH X, MIRAPEIX E, FONT J, BORRELLAS X, RODRÍGUEZ R, LÓPEZ-SOTO A et al: Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1991; 36: 107-113.
- JAYNE DRW, JONES SJ, SEVERN A, SHAUNAK S, MURPHY J, LOXKWOOD CM: Severe pulmonary hemorrhage and systemic vasculitis in association with circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies of IgM class only. *Clin Nephrol* 1989; 32: 101 – 106.
- BOSCH X., FONT J: El síndrome renopulmonar: *Med Clin* 1998 ; 111 : 179-181.
- HAWORTH SJ, SAVAGE COS, CARR D, HUGHES JMB, REES AJ: Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med* 1985; 290: 1775-1778.
- HUDSON BG, WIESLANDER J, WISDOM BJ JR, NOELKEN ME: Biology of disease. Goodpasture syndrome: molecular architecture and function of basement membrane antigen. *Lab Invest* 1989; 61: 256-269.
- TURNER N, MASON PJ, BROWN R, FOX M, POVEY S, REES A et al: Molecular cloning of the human Goodpasture antigen demonstrates it to be the alpha 3 chain of type IV collagen. *J Clin Invest* 1992; 89: 592-601.
- KELLY PT, HAPONIK EF: Goodpasture syndrome: molecular e clinical advances. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 171-85
- BALL JA, YOUNG KR Jr: Pulmonary manifestations of Goodpasture's syndrome: anti-glomerular basement membrane disease and related disorders. *Clin Chest Med* 1998; 19: 777-91
- KALLURI R, MEYERS K, MOGYOROSI A, MADAIO MP, NEILSON EG: Goodpasture syndrome involving overlap with Wegener's granulomatosis and anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1795-1800.
- 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.
- BOLTON WR: Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996; 50:1753.
- LEVY JB, LACHMANN RH, PUSEY CD: Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:573-8

