

Síndrome renopulmonar idiopático El reto clínico de una condición infravalorada

Idiopathic pulmonary-renal syndrome The clinical challenge of an underestimated condition

JORGE CANTILLO, JORGE DÍAZ, JOSÉ VALDERRAMA, EMIR ORTIZ • BOGOTÁ

Resumen

El término específico síndrome renopulmonar (SRP) denota simultánea o continuamente hemorragia pulmonar (HP) y glomerulonefritis (GN). Por tanto, el SRP específico implica un rango mucho más restringido de posibilidades etiológicas, y la más frecuente es la vasculitis de pequeños vasos (VPV). Como consecuencia, se sabe actualmente que la coexistencia de las dos afecciones, es decir, GN y HP, se produce a partir de una serie de enfermedades con diferentes mecanismos patogénicos subyacentes. El diagnóstico de SRP es establecido por una combinación de presentación clínica, resultados serológicos y hallazgos histológicos evaluados en un contexto clínico adecuado. En la gran mayoría de los pacientes con HP y GN es necesario realizar una biopsia renal, prueba diagnóstica definitiva en la mayoría de los casos, y de gran valor para el pronóstico y el tratamiento. Los objetivos del tratamiento en el SRP incluyen, remover anticuerpos circulantes, detener la producción de autoanticuerpos y remover cualquier antígeno que estimule la producción de anticuerpos. Informamos seis casos de SRP por desorden vasculítico en pacientes adultos. (*Acta Med Colomb 2006; 31: 31-39*)

Palabras clave: *síndrome renopulmonar, vasculitis, hemorragia alveolar difusa, glomerulonefritis, ANCA.*

Abstract

The specific pulmonary-renal syndrome term (PRS) denotes simultaneous and continuously pulmonary hemorrhage (PH) and glomerulonephritis (GN). Therefore, the specific PRS implies a much more restrictive range of etiological possibilities and the most frequent is the small vessel vasculitides (SVVsVPV). As a consequence, it is known at present that the coexistence of the two affections, it means GN and PH, results from a series of illnesses with different underlying pathogenic mechanisms. The diagnosis of PRS is established by a combination of clinical presentation, serologic results and histological findings evaluated in an adequate clinical context. In the majority of patients with PH and GN, it is necessary to make a renal biopsy and final diagnostic test in the majority of cases; and with great value for the prognosis and treatment.

The objectives of the treatment in PRS include: To remove the circulating antibodies, to stop the autoantibodies production; and to remove any antigen that stimulates the antibodies production. We reported six PRS cases by vasculitic disorder in adult patients. (*Acta Med Colomb 2006; 31: 31-39*)

Key words: *pulmonary-renal syndrome, vasculitis, diffuse alveolar hemorrhage, glomerulonephritis, ANCA.*

Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay: Jefe Servicio de Nefrología y Diálisis, Hospital El Tunal E.S.E. Servicio de Terapia Renal; Dr. Jorge Ernesto Andrés Díaz Ruíz: Jefe Servicio de Terapia Renal; Dr. José Santiago Valderrama Sánchez: Servicio de Terapia Renal; Dr. Emir Ancízar Ortiz Ibarra: Residente II de Nefrología. Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá D.C., Colombia
Correspondencia: Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay M.D. Diagonal 107 No 43-34 Apto. 601, Telefax: (57)1-2716716 Bogotá D.C., Colombia
E-mail: md_cantillo@yahoo.com y md_cantillo@hotmail.com
Recibido: 23/01/06 Aprobado: 15/03/06

Introducción

La coexistencia de HP y GN delinea una condición clinicopatológica severa llamada SRP, a menudo subestimada, y resultado de varias enfermedades que tienen diferentes mecanismos patogénicos subyacentes, tales como

el síndrome de Goodpasture, las enfermedades inducidas por depósitos tisulares de complejos inmunes, las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), las vasculitis no asociadas a ANCA, el síndrome antifosfolípido y otros (1-2). El SRP es una entidad

grave con pronóstico pobre y serias consecuencias diagnósticas y terapéuticas (2). El grado de compromiso de la función renal y el porcentaje de semilunas en la biopsia renal son los mejores predictores del pronóstico (2).

Se sugiere que 60 a 70% de casos con SRP están asociados a ANCA y 20% a anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG). El SRP es una complicación rara del lupus eritematoso sistémico (LES) y de otras enfermedades autoinmunes. Las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA y la enfermedad anti-MBG son condiciones raras con incidencias estimadas de 20 casos/millón de personas/año para vasculitis con ANCA positivo y de 0.5-1 caso/millón de personas/año para enfermedad anti-MBG (3).

En el grupo de pacientes con SRP secundario a vasculitis sistémica, la HP aparece en el 42% de los casos de granulomatosis de Wegener (GW) y en el 29% de casos de poliangeítis microscópica (PAM), si bien este porcentaje aumenta cuando la afección renal es grave. La HP que aparece en el curso de estas afecciones conlleva una mortalidad de 10% (1-2, 4).

Hay varias manifestaciones renales del SRP asociado con VPV. La mayoría de pacientes presentan glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) con hematuria, proteinuria, y elevación progresiva de la creatinina sérica en el curso de días a semanas. La biopsia renal muestra necrosis glomerular, formación de semilunas e inflamación intersticial que resulta en fibrosis intersticial (2).

El tratamiento está basado en esteroides, ciclofosfamida y plasmaferesis; sin embargo, las infecciones son frecuentes contribuyentes a la muerte, y alternativas menos tóxicas pueden mejorar los resultados y el pronóstico, resultando en una mejor sobrevida (2).

Caso 1

Hombre de 42 años de edad quien desde dos semanas previas a su admisión inicia tos seca y rinorrea, posteriormente tos productiva con expectoración hemoptoica, dolor pleurítico, malestar general, astenia, adinamia, fiebre vespéral, disnea progresiva y pérdida de peso no cuantificada. Examen físico: regulares condiciones generales, polipneico, pálido, febril. T°: 39°C, TA: 100/65 mm Hg, FR: de 32 x min, FC: 100 x min ruidos cardíacos taquicárdicos y presencia de murmullo vesicular rudo y estertores. Estudios paraclínicos: (Tabla 1) radiografía de tórax posteroanterior y lateral con infiltrados alveolares difusos bilaterales en ambos campos pulmonares, parcheados y asociados a broncograma aéreo; ecografía renal normal; tomografía axial computarizada (TAC) de senos paranasales normal; TAC de tórax con áreas de consolidación del parénquima pulmonar en "parches" que predomina en lóbulos superiores con múltiples imágenes nodulares de contornos mal definidos, de localización periférica que parecen relacionarse con vasos pulmonares; fibrobroncoscopia con sangre fresca en todo el árbol bronquial; baciloscopia (BK) de esputo negativo; cultivo de esputo con *Pseudomonas*

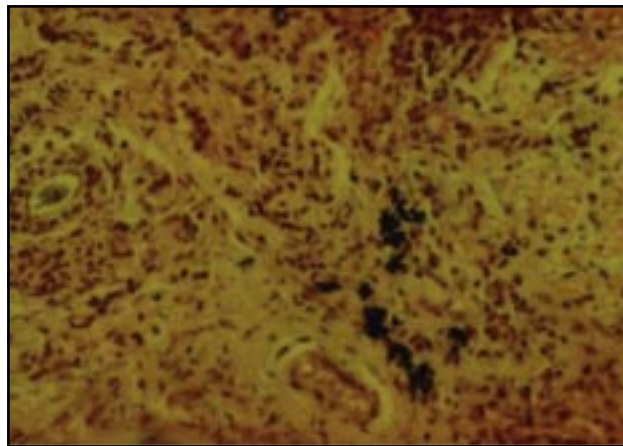


Figura 1. Pigmento antracótico, inflamación crónica y granulomas mal formados.

fluorescentes y pútila; lavado broncoalveolar negativo; citología de lavado broncoalveolar con extendido constituido por histiocitos y polimorfonucleares (PMN), 70% histiocitos y 30% PMN; biopsias transbronquiales con pigmento antracótico y granulosa (Figura 1). **Análisis y evolución.** Hombre de 42 años que consulta por hemorragia alveolar difusa, síntomas constitucionales de corta evolución, elevación de VSG, microhematuria sin proteinuria, función renal y ecografía renal normales. Dada la microhematuria mínima, se decidió biopsiar la zona de expresión clínica (transbronquial). Ante la asociación de vasculitis necrotizante granulomatosa del tracto respiratorio, ausencia de asma –eosinofilia y C-ANCA positivo, se concluye que el diagnóstico es una granulomatosis de Wegener. Por la emergencia pulmonar, se inició tratamiento con base en metilprednisolona 1 g IV/día por 3 días y ciclofosfamida 1g IV. previa desparasitación. Continuó con prednisona a 1 mg/kg/día VO (inducción de la remisión). Evolucionó clínicamente en forma satisfactoria con estabilidad respiratoria y desaparición de expectoración hemoptoica. Se dio de alta y control por consulta externa.

Caso 2

Hombre de 62 años de edad sin antecedentes de importancia, quien un mes antes de la admisión inicia tos productiva con expectoración hialina, posteriormente hemoptoica y purulenta asociada a fiebre intermitente, escalofríos, astenia, adinamia, malestar general, disnea progresiva y pérdida de peso no cuantificada. Examen físico: regulares condiciones generales, polipneico, deshidratado. T°: 37.9°C, TA: 148/79 mm Hg, FR: 34 x min., FC: 120 x min. Como hallazgos positivos: ruidos cardíacos taquicárdicos, tirajes universales y crépitos diseminados. Estudios paraclínicos en Tabla 1. Rx de tórax con opacidades mixtas intersticiales de distribución peribronquial y ocupación del espacio aéreo multilobares comprometiendo principalmente segmentos posterior y anterior del lóbulo superior derecho y lóbulo inferior izquierdo, ecografía renal con aumento difuso de la

Tabla 1. Reporte de paraclínicos.

CASO Paraclínicos	1	2	3	4	5	6
Hb g/dL	12.9	12.5-5.24	13.3	9.6	8.45	7.4
Leucocitos x mm ³	12100	17400-51300	6500	11600	9190	22400
Plaquetas x mm ³	504000	508000-9730	240000	459000	278000	338000
VSG mm/h	52		59			
PCR mg/L		96	<6	27		
Creatinina mg/dL	0.9	5.5	5.13	1.64	16.4	14.7
BUN mg/dL	10	77-163	45.6	20.3	103.1	165.4
Na mEq/L	137	137-162	135	140	135	135
K mEq/L	4.4	5.1	4.7	4.1	5.4	4.9
Proteinuria mg/dL	Negativo	100	500	500	300	150
Hematuria x campo	5-7	46-48	20-25	>250	Incontable	18-20
Proteinuria gr/día	0.24	2.2	0.49	1.4		
Depuración Cr	108.8	14.18	12.7	68.9	6.7	5.44
ANAS	1/160	1/80	1/40	Negativo	1/80	1/80
Anti DNA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
C3(80-160)	180	90	100	110	111	94.7
C4(10-40)	36	26	41.8	10.5	28.1	25.2
P-ANCA	Negativo	(+) 1:80	(+) 7.6	Negativo	(+) 2.5	(+) 1.2
C-ANCA	(+) 1:40	Negativo	Negativo	(+) 1.75	Negativo	Negativo
AgHBs	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
AntiHCV	Negativo	Negativo	No Reactivo	No Reactivo	No Reactivo	No Reactivo
HIV	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Anti-MBG	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

ecogenicidad en ambos riñones, riñón izquierdo aumentado de tamaño, fibrobroncoscopia (lóbulos superiores) con sangre antigua y reciente en todo el árbol bronquial, sin que haya sangrado activo, biopsia transbronquial (lóbulo superior derecho), la biopsia renal mostró estudio anatomopatológico del espécimen renal (Figura 2), los hemocultivos

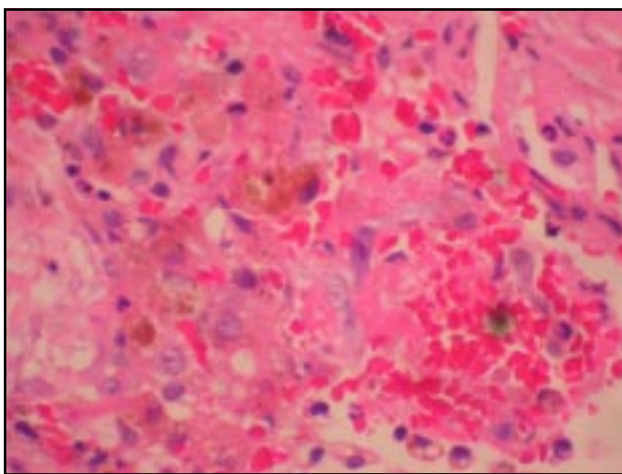


Figura 2. Biopsia transbronquial: hemorragia reciente (hematíes) y antigua (hemosiderofagos). H-E 40X.

negativos con cultivo de secreción orotraqueal: negativo para gérmenes comunes (Figura 3). **Análisis y evolución:** Hombre de 62 años que consulta por hemorragia alveolar difusa con anemización, compromiso de la función renal, microhematuria, proteinuria y ecografía renal con tamaño renal normal. Ante la presencia de una glomerulonefritis

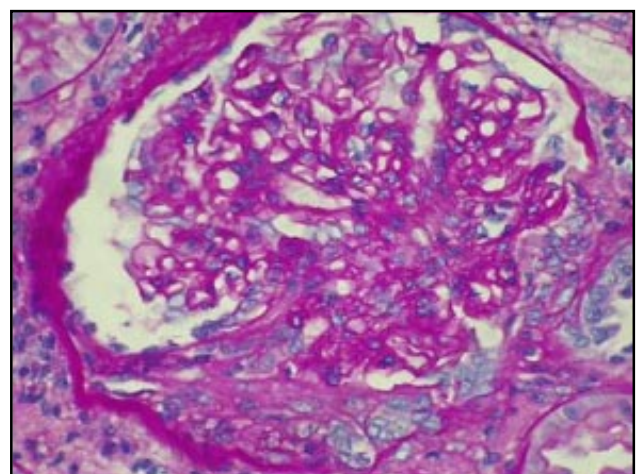


Figura 3. Proliferación extracapilar y necrosis fibrinoide segmentaria (PAS 40x).

necrotizante segmentaria con proliferación extracapilar focal con ausencia de depósitos de complejos inmunes (paucimune), P-ANCA positivo, ausencia de asma y eosinofilia y ausencia de granulomas necrotizantes, se concluye que el caso corresponde a una poliangeítis microscópica. El paciente ingresó a UCI por falla respiratoria aguda requiriendo soporte ventilatorio mecánico e inotrópico. Se le inicia tratamiento antiinflamatorio con bolos IV de metilprednisolona por tres días (1 g/día) e inmunosupresor con ciclofosfamida un bolo IV. Posteriormente requiere soporte dialítico. Evolucionó con estancia prolongada que requirió traqueostomía para manejo de destete ventilatorio, con múltiples episodios de sepsis de foco pulmonar, incluida una sepsis por *Candida*, todas tratadas con protocolos y cultivos. Presentó un síndrome de descondicionamiento físico muy severo. También evoluciona con CID, múltiples infecciones y fallece en shock séptico.

Caso 3

Mujer de 63 años de edad quien desde hace dos meses presenta astenia, adinamia, pérdida de peso, palidez progresiva, poliartalgias, disnea, deterioro de la clase funcional, palpitaciones, fiebre subjetiva y sensación de lipotimia. Como antecedentes: bradiarritimia (marcapaso definitivo), prueba para Elisa (+) para *T. cruzi*, y disfunción del marcapaso definitivo (diagnóstico reciente). Examen físico con regulares condiciones generales, hidratada, afebril, sin signos de dificultad respiratoria, pálida, T°: 37°C, FC: 48 x min., FR: 15 x min., TA: 110/60 mmHg. Ruidos cardíacos bradicárdicos. Abdomen: leve dolor en epigastrio. Es trasladada a la UCI por el riesgo y para monitoreo. Dos días después del ingreso a UCI inicia tos, empeoramiento de la disnea de base, desaturación y presenta episodio de hemoptisis. El cuadro es interpretado inicialmente como edema pulmonar y manejado con diuréticos y antihipertensivos. Requiere posteriormente soporte ventilatorio mecánico e inotrópico. Estudios paraclínicos en Tabla 1. Rx de tórax con múltiples infiltrados mixtos parahiliares bilaterales y una imagen de ocupación del espacio aéreo de localización apical. Ecografía renal con aumento difuso de su ecogenicidad, tamaño, localización y orientación habituales. TAC de senos paranasales normal. Con diagnósticos de trabajo de síndrome renopulmonar, glomerulonefritis rápidamente progresiva e insuficiencia renal aguda, se inicia tratamiento de urgencia con tres bolos IV de metilprednisolona y se continúa con prednisona a 1 mg/kg/día además de ciclofosfamida un bolo IV de 750 mg. Biopsia renal (Figura 4). **Análisis.** Mujer de 63 años con glomerulonefritis de comportamiento rápidamente progresivo, síndrome pulmón-riñón, anemia, pANCA positivos, glomerulonefritis proliferativa extracapilar paucimune y ausencia de lesiones granulomatosas. Se concluye que el diagnóstico es una vasculitis sistémica primaria de pequeños vasos tipo poliangeítis microscópica. **Evolución.** Nueve días después de su admisión requirió apoyo hemodialítico, fue extubada,

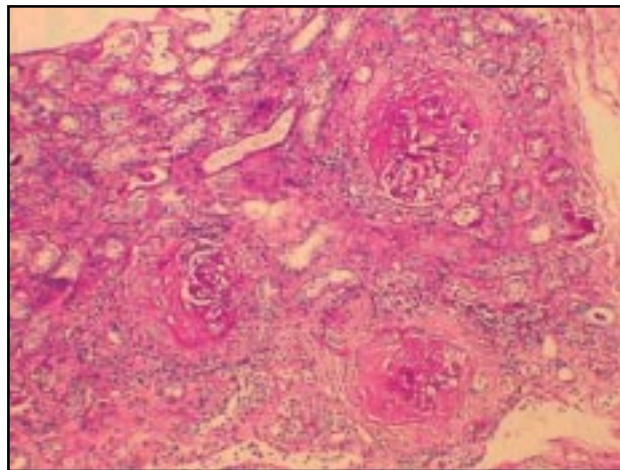


Figura 4. Proliferación extracapilar en fase celular y fibrocelular. Esclerosis global y nefritis intersticial.

evoluciona satisfactoriamente, trasladada a pisos y continuó requiriendo diálisis. Se dio salida para continuar terapia dialítica y en espera de respuesta a tratamiento inmunosupresor.

Caso 4

Hombre de 27 años quien desde hace 10 días aqueja malestar general, astenia, adinamia, tos con expectoración hemoptoica e hiporexia. Un día antes del ingreso el paciente refiere progresión de la expectoración hacia hemoptisis franca asociada a múltiples picos febriles no cuantificados y anorexia. Refiere múltiples episodios similares previos de menor intensidad en el curso de crisis asmáticas. Tiene antecedente de sinusitis crónica, múltiples episodios de epistaxis antes del inicio de la enfermedad actual, rinitis alérgica y asma en la infancia. Examen físico en regulares condiciones generales, pálido, alerta, orientado, colaborador, polipneico. T°: 36.7°C, FC: 106 x min., FR: 24 x min., TA: 110/75 mmHg, mucosas pálidas, sin ingurgitación yugular, faringe de aspecto usual con estigmas de sangrado antiguo, no desviación del tabique nasal. Cardiopulmonar: ruidos cardíacos taquicárdicos, reducción global del murmullo vesicular y estertores en bases de hemitórax. Estudios paraclínicos en Tabla 1. Rx de tórax con infiltrados asimétricos en parches con una distribución periférica en ambos campos pulmonares (Figura 5). TAC de tórax con áreas de consolidación del parénquima pulmonar, que predominan en los lóbulos superiores, periféricas, con patrón de vidrio esmerilado perilesional. Con diagnósticos de trabajo de síndrome renopulmonar y glomerulonefritis rápidamente progresiva, se inicia tratamiento de urgencia con tres bolos de metilprednisolona (uno cada día) IV y continuando con prednisona a 1 mg/kg/día VO y ciclofosfamida 2 mg/kg/día VO. Fibrobroncoscopia mostró imágenes en mucosa de tráquea superior en empedrado, asociado a edema generalizado del árbol bronquial y salida abundante de material hemático

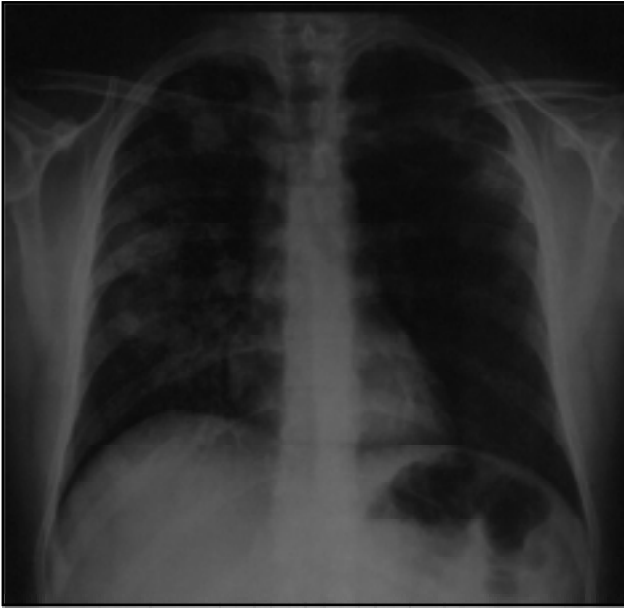


Figura 5. Rx de tórax: infiltrados asimétricos en parches con una distribución periférica en ambos campos pulmonares.

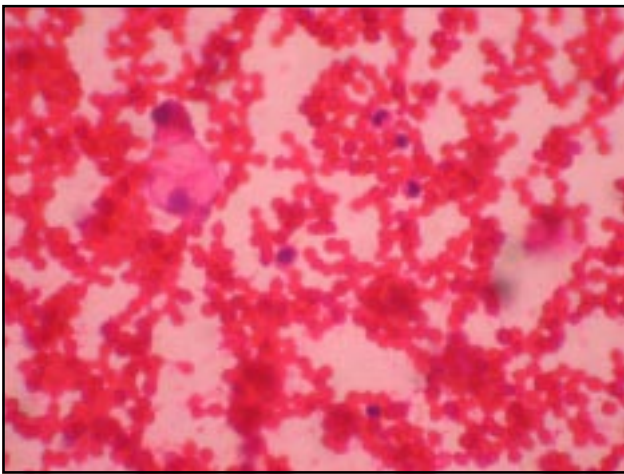


Figura 6. Lavado broncoalveolar: Hemorragia con macrófagos alveolares. H-E 40X.

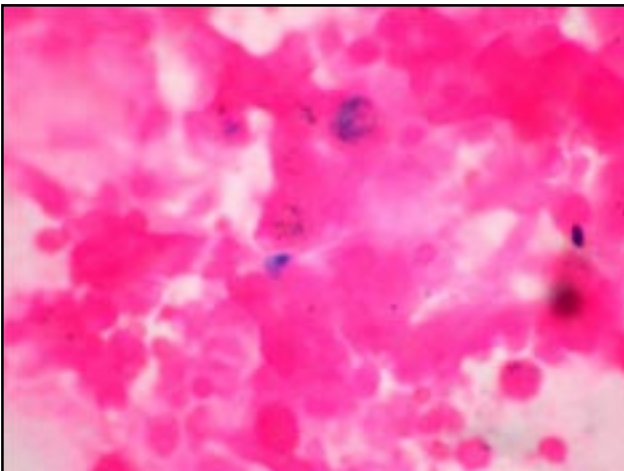


Figura 7. Lavado broncoalveolar: Presencia de hemosideróforos. Azul de Prusia 40 X.

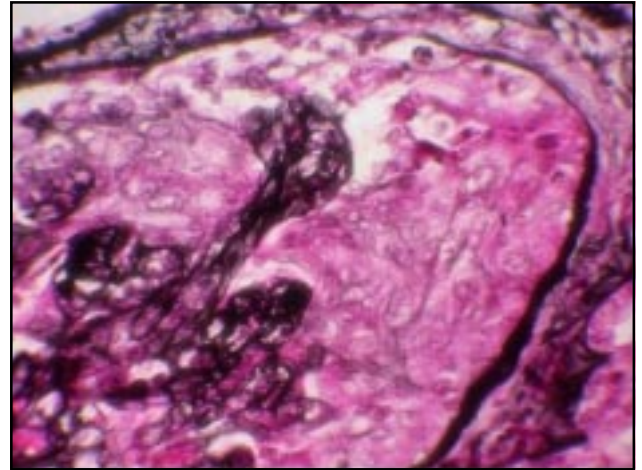


Figura 8. Proliferación extracapilar y lesión necrotizante segmentaria. Nefritis intersticial.

de todos los campos bronquiales, endoscopia otorrinolaringológica con tabique nasal ligeramente desviado. Lavado broncoalveolar presentó hemorragia con macrófagos alveolares (Figura 6) y hemosideróforos. (Figura 7). Informe anatomopatológico del espécimen renal evidenció: (Figura 8). **Análisis.** Hombre de 27 años con glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome renopulmonar, falla renal aguda, cANCA positivos, glomerulonefritis proliferativa extracapilar, infiltrados de ocupación alveolar en Rx de tórax, microhematuria, TAC de tórax con áreas de consolidación del parénquima pulmonar, que predominan en los lóbulos superiores, periféricas, con patrón de “vidrio esmerilado” perilesional y ausencia de eosinofilia. Fosas nasales con lesiones costrosas, mucosa edematosa y empedrados, subglotis con mucosa en empedrado e inflamación crónica severa. Se concluye que el diagnóstico es una vasculitis sistémica primaria de pequeños vasos y clasificada como granulomatosis de Wegener. **Evolución.** Con el manejo de inhaladores, oxigenoterapia, terapia respiratoria y el inicio de la inducción de remisión, se observó mejoría clínica paulatina hasta dar de alta. Se ordena seguimiento por consulta ambulatoria.

Caso 5

Hombre de 30 años quien desde hace un mes aqueja astenia, adinamia, fiebre no cuantificada intermitente, náuseas, emesis alimentarios episódicos, varios episodios de tos con expectoración hemoptoica, coluria, pérdida de peso (8-10 kg) y palidez progresiva. Examen físico, alerta, orientado, hidratado, afebril, palidez mucocutánea generalizada, sin signos de dificultad respiratoria. T°: 36,5°C, TA: 130/90 mm Hg, FR: 16 x min, FC: 82 x min. Resto del examen físico sin anormalidades. Estudios paraclínicos en la Tabla 1. Ecografía renal con aumento difuso de la ecogenicidad, pérdida de la relación corticomédular y tamaño normal. Rx de tórax normal. Con diagnóstico presuntivo de síndrome renopulmonar,

glomerulonefritis rápidamente progresiva y falla renal aguda, se decide iniciar tratamiento de urgencia con tres bolos de metilprednisolona (uno cada día) y se continúa con prednisona a 1 mg/kg/día VO + ciclofosfamida 2 mg/kg/día VO. Se inició tratamiento hemodialítico por uremia. Informe anatomopatológico (Figura 9). **Análisis.** Hombre de 30 años con síndrome renopulmonar, biopsia renal, glomerulonefritis rápidamente progresiva, falla renal aguda, glomerulonefritis proliferativa extracapilar paucimmune, ausencia de asma y eosinofilia, microhematuria, pANCA positiva y Rx de tórax normal. Se concluye que el diagnóstico es una vasculitis sistémica primaria de pequeños vasos tipo poliangeítis microscópica. **Evolución.** Por ingresar urémico y acidótico, se decidió iniciar soporte hemodialítico y prepararlo para biopsia renal. Evolucionó bien durante su estancia hospitalaria, se dio de alta con inducción de remisión, hemodiálisis ambulatoria y observar evolución clínica y de función renal.

Caso 6

Hombre de 60 años quien desde hace un mes aqueja astenia, adinamia, artromialgias, pérdida de peso, emesis episódica y disnea progresiva hasta requerir apoyo ventilatorio mecánico. Tiene antecedente de fumar de un paquete/día hasta hace seis meses. Examen físico en malas condiciones generales, bajo soporte ventilatorio invasivo, pálido. TA: 129/77 mm Hg, FR: 22 x min, FC: 102 x min, T°: 37,2°C. Ruidos cardíacos taquicárdicos, roncus en ambos campos pulmonares de predominio derecho. Estudios paraclínicos en la Tabla 1. Ecografía renal normal; Rx de tórax con infiltrados de ocupación alveolar de predominio en lóbulos superiores e inferior derecho (Figura 10). Fibrobronoscopia mostró árbol bronquial derecho con sangrado activo leve en segmentos anterior y posterior del lóbulo superior derecho (LSD). Se presume síndrome renopulmonar, glomerulonefritis rápidamente progresiva y falla renal aguda, se administra tres bolos de metilprednisolona (uno cada día) y ciclofosfamida 750 mg IV. Además se inició apoyo hemodialítico en UCI. El informe anatomopatológico del espécimen renal evidenció a la microscopía de luz diez glomérulos, esclerosis global en seis, esclerosis segmentaria en dos, proliferación extracapilar en fase fibrocelular o fibrosa ++ (30%), acompañada de lisis de la membrana basal de la cápsula de Bowman, necrosis fibrinoide ++. Nefritis intersticial +++ (60%) mononuclear, con plasmocitos y algunos polimorfonucleares (PMN). Fibrosis intersticial ++ (80%). A la microscopía de inmunofluorescencia IgG + en zonas de colapso (membranas basales capilares retraídas), IgM ++ en zonas de colapso y sólo en un glomérulo. Resto negativo. A la microscopía electrónica un glomérulo con proliferación extracapilar fibrocelular. No hay depósitos de complejos inmunes en ninguna localización. **Análisis.** Hombre de 60 años con síndrome renopulmonar, glomerulonefritis rápidamente progresiva, falla renal aguda, pANCA positivas, glomerulonefritis proliferativa extracapilar paucimmune (tipo III) en

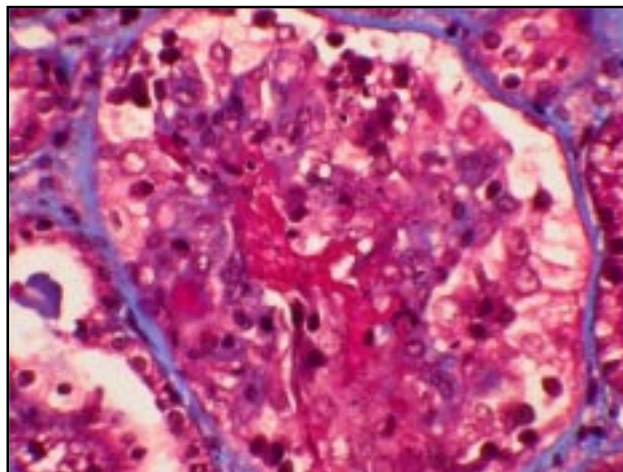


Figura 9. Proliferación extracapilar en fase fibrocelular o fibrosa y celular, necrosis fibrinoide, necrosis segmentaria y nefritis intersticial.



Figura 10. Rx de tórax: infiltrados de ocupación alveolar de predominio en lóbulos superiores y el inferior derecho

fase fibrocelular y fibrosa y ausencia de asma y eosinofilia. Se concluye que el diagnóstico es una vasculitis sistémica primaria de pequeños vasos tipo poliangeítis microscópica. **Evolución.** Durante su estancia en UCI presentó dos episodios de hemoptisis (nefrología propuso plasmaféresis), fue extubado, continúa requiriendo apoyo dialítico, está en inducción de la remisión, controles clínicos y paraclínicos periódicos. Su pronóstico renal no es bueno por las lesiones extracapilares en fase fibrocelular y fibrosa y por el gran porcentaje de fibrosis intersticial.

Discusión

Esta es la primera serie de casos que se informa en Colombia en relación con el SRP por desorden vasculítico. Otras series pequeñas de pacientes con vasculitis sistémica idiopática han sido publicadas por investigadores colom-

bianos (5-6). El presente artículo describe seis (6) casos de SRP por vasculitis asociada a ANCA. En dos casos se cumplieron criterios clasificatorios para granulomatosis Wegener (GW) y en los cuatro casos restantes, para poliangeítis microscópica (PAM).

El SRP ha sido observado desde la primera a la novena décadas de la vida (2). En esta serie, la distribución por edad varió de 27 hasta 63 años, para un promedio de 47,3 años. Sin embargo, en esta casuística, el promedio de edad fue considerablemente menor que el de Gallagher y cols (3). En cuanto a la GW, ésta tiene una edad media de presentación a los 41 años (7), en tanto que la PAM se presenta en un promedio de edad de 50 años (8).

En cuanto al sexo, hubo predominio del sexo masculino (5/6). Los hombres se afectan más que las mujeres tanto en GW como en PAM en una relación de 1,7:1 y 1,8:1 respectivamente (5-8). No es sorprendente entonces, el predominio del sexo masculino a pesar de ser una serie pequeña.

Las manifestaciones clínicas del SRP secundario a vasculitis idiopáticas son diversas y están caracterizadas por manifestaciones de los desórdenes primarios (2). En esta serie, el promedio de duración de la enfermedad prodrómica fue de un mes, lo cual es muy cercano a otros informes (3). La ocurrencia de enfermedad prodrómica de duración significativa, indica en la mayoría de los casos, necesidad y oportunidad de diagnósticos más tempranos, y la adopción de pruebas serológicas adecuadas desarrolladas en un contexto clínico apropiado, ayudará a precisar los diagnósticos (3). La duración de la enfermedad prodrómica y el grado de disfunción renal, evaluado por el nivel de creatinina sérica, también están en concordancia con valores citados por otras series (3).

En el SRP secundario a una vasculitis necrosante, la hemoptisis suele ser un síntoma inicial frecuente, ya sea precediendo o, más a menudo, coexistiendo con la GN. Puede tratarse de una expectoración hemoptoica sin disnea o de una HP grave con anemia e insuficiencia respiratoria agudas. Así mismo, se observan casos de HP oculta, por lo que pueden realizarse técnicas especiales como la captación de monóxido de carbono, el lavado broncoalveolar (LBA) y la gammagrafía pulmonar con ⁵⁹Fe. Durante los brotes de HP, la radiografía torácica demuestra infiltrados a modo de parches alveolares que reflejan la localización múltiple de la hemorragia alveolar. Puede evidenciarse también una opacificación difusa que abarque la totalidad de los campos pulmonares. En estos casos, el diagnóstico diferencial radiológico incluye la neumonía y el edema pulmonar. En la fase de resolución, suele observarse un patrón reticular y las alteraciones pueden desaparecer a las dos semanas del inicio. Después de múltiples episodios de hemorragia alveolar, puede aparecer un patrón intersticial residual como consecuencia del desarrollo de una fibrosis pulmonar (1-4).

La capilaritis pulmonar ha sido reportada con frecuencia y severidad variable en estos desórdenes con una frecuencia similar de casos positivos para c-ANCA o p-ANCA.

Aunque la hemoptisis masiva es una manifestación común de la hemorragia alveolar difusa (HAD), ésta puede ocurrir en ausencia de hemoptisis. La detección de macrófagos cargados de hemosiderina en el esputo, indica que la sangre ha estado presente en los espacios alveolares lo suficiente para ser atrapada por los macrófagos alveolares. La HP clínicamente significativa es usualmente suficiente para causar anemia, por tanto, la determinación secuencial de hemoglobina en sangre periférica es un buen monitor de sangrado persistente o recrudesciente, aun en ausencia de hemoptisis (2).

Aunque el pulmón es el órgano más comúnmente comprometido en la GW, la HP no es común. En pacientes con GW y SRP, la HP es a menudo la presentación inicial de esta enfermedad (2).

La PAM es una vasculitis sistémica idiopática de pequeños vasos asociada con GN necrotizante y capilaritis pulmonar. Los pacientes con PAM tienen manifestaciones radiológicas pulmonares similares a aquellos con HP causada por síndrome de Goodpasture, GW o LES (2).

La disnea es junto con la hemoptisis y la tos, uno de los tres síntomas más comunes de presentación de la HAD, la cual es generalmente de comienzo agudo, pero ocasionalmente es más subaguda y recurrente. La disnea es generalmente el resultado de la alteración de la relación ventilación-perfusión secundaria a ocupación alveolar, aunque la anemia también puede contribuir (9).

La broncoscopia temprana está indicada en la mayoría de pacientes con sospecha de HAD. La broncoscopia tiene dos propósitos: documentación de hemorragia alveolar y exclusión de infección. Un conteo incrementado de células rojas sanguíneas en LBA secuenciales del mismo sitio es considerado diagnóstico de HAD. En casos subagudos, conteos cuantitativos de la concentración de hemosiderina de macrófagos alveolares de una muestra de espécimen de LBA puede tener buena sensibilidad para el diagnóstico. Los especímenes de LBA deben ser estudiados también desde el punto de vista microbiológico (9).

El uso de biopsia transbronquial en pacientes con sospecha de HAD, es controversial. Por el tamaño pequeño del espécimen y la disrupción mecánica de la arquitectura del tejido, la biopsia transbronquial es de uso marginal en identificar la causa de la HAD. A menos que se sospeche alguna otra condición clínica, no se recomienda la biopsia transbronquial (9).

La anemia es uno de los signos de presentación usual de la HAD y es un factor contribuyente en la severidad de la disnea (9). La hemoglobina está disminuida en la mayoría de casos de HAD, como ocurrió en la descripción de los casos de este artículo. Parece ser que existe una correlación entre el grado de HP y el nivel promedio de hemoglobina (3).

En relación con el Caso 1 de esta serie, la única manifestación renal fue la hematuria microscópica, sin compromiso de la función renal. La manifestación clínica más importante fue la expectoración hemoptoica y la disnea progresi-

va. Este caso podría corresponder a lo que algunos autores han denominado "GW limitada" o "no renal" (compromiso pulmonar solamente). Este grupo de pacientes tendría un curso benigno, responde bien a los esteroides y es de buen pronóstico, carece de compromiso renal, o si lo tiene, no se trata de una GN sino una forma de angeítis benigna. Algunos consideran que dicha forma limitada no se puede considerar una GW, sino una forma de vasculitis granulomatosa localizada. Otro término que se ha empleado para esta forma limitada al tracto respiratorio de una vasculitis granulomatosa es el de "granulomatosis patérgica", condición que se ha visto asociada a colitis ulcerativa. Es probable también, en este caso, que las manifestaciones renales (GN) se presenten más tardíamente que las anotadas en el tracto respiratorio (7).

La lesión renal más representativa de las VPV asociadas a ANCA es la GN proliferativa extracapilar paucimune con formación de semilunas. Las lesiones granulomatosas son raras en el riñón (10).

Las biopsias renales son altamente sensibles para estas lesiones cuando hay falla renal apreciable, pero las lesiones son focales, la sensibilidad es más baja cuando la función renal es normal. Cuando las lesiones clásicas son encontradas, pueden asegurar el diagnóstico, pero a veces la interpretación de las lesiones renales es difícil y las lesiones representativas pueden no estar presentes. Una situación crítica donde la biopsia renal es necesaria, es en el contexto de una GNRP cuando las posibilidades son la enfermedad anti-MBG y la vasculitis asociada a ANCA y los ensayos serológicos para ANCA y anti-MBG no están rápidamente disponibles (10).

Todos los pacientes fueron admitidos en el hospital con síntomas y signos relacionados con el sistema respiratorio. Estudios previos mostraron una frecuencia relativa de compromiso pulmonar cercana al 56% para pacientes ANCA PR3 y del 33% para ANCA positivos MPO (11). Las manifestaciones pulmonares en nuestra serie variaron ampliamente, desde disnea y fatiga hasta hemorragia masiva y falla respiratoria aguda. Tres de seis pacientes presentaron comienzo rápido de la enfermedad con hemorragia masiva y falla respiratoria, y requirieron ventilación mecánica desde su admisión o pocos días después. En otras series han encontrado requerimiento de soporte ventilatorio estimado en uno de nueve pacientes (11%) con enfermedad pulmonar asociada a ANCA (11-12).

Existe la tendencia de creer que la enfermedad pulmonar tiene un curso más agresivo en pacientes ANCA positivos PR3 (13-14), aunque esto no ha sido confirmado por otros (15). En nuestra serie, los tres pacientes con falla respiratoria aguda fueron ANCA positivos MPO.

Generalmente es aceptado que el compromiso respiratorio en vasculitis es un factor de mortalidad incrementada (12). Informes previos han estimado la tasa de mortalidad de pacientes con vasculitis y hemorragia alveolar en 30%-57% durante el primer año, y mayor del 60% en pacientes

que se presentan con falla respiratoria aguda, quienes requirieron ventilación durante la fase aguda de la enfermedad (12). Como aceptación general, durante la fase aguda de la enfermedad, los pacientes fallecen por falla respiratoria debido a vasculitis pulmonar. En los estadios tardíos, las muertes son a menudo debidas a complicaciones del tratamiento (12). En esta serie, un paciente (1/6) falleció en la fase aguda de la enfermedad por falla respiratoria y sepsis pulmonar asociada.

En esta casuística, cinco de seis pacientes habían desarrollado GNRP en el momento de su presentación, y cuatro de cinco requirieron soporte dialítico. Estos cuatro pacientes han permanecido en hemodiálisis sin recuperación de la función renal. Esto se debe a que desde el punto de vista histológico, todos ellos tenían semilunas en fase fibrocelular o fibrosa con porcentajes > 30% y un gran compromiso intersticial, lo que ensombrece su pronóstico renal. La dependencia a la diálisis en el momento del diagnóstico se considera un predictor pronóstico desfavorable, en el tiempo inmediato y futuro mediato (12). Este hallazgo está en acuerdo con un estudio reciente en el cual la dependencia de diálisis en el momento de la presentación y no los niveles de creatinina sérica, como había sido estimado previamente, predispuso a enfermedad renal crónica terminal (16). El porqué la dependencia a diálisis tiene un mejor valor predictivo en el pronóstico de la función renal, no es claro. Una posible explicación es que la dependencia a diálisis usualmente representa una falla renal más avanzada que el mismo nivel de creatinina.

Es posible que la enfermedad renal y pulmonar con presencia de vasculitis puedan progresar en forma independiente una de la otra, y pacientes que alcanzan función renal normal pueden morir por hemoptisis masiva, u otros permanecerán en hemodiálisis sin problemas respiratorios. Además, no hay correlación significativa entre el grado de empeoramiento de la función renal y la severidad de la enfermedad pulmonar (12).

Según nuestro conocimiento, no hay estudios que evalúen la asociación entre compromiso renal y pulmonar con presencia de vasculitis, y esto sería interesante investigarlo.

El SRP constituye un desafío diagnóstico y terapéutico significativo en el manejo global de pacientes con enfermedades autoinmunes. El extenso rango de manifestaciones clínicas hace difícil el diagnóstico en estadios tempranos. La sospecha precoz de la enfermedad nos debe incitar a solicitar prontamente pruebas serológicas y ordenar biopsia renal para obtener diagnósticos y establecer tratamientos intensivos.

Referencias

1. Bosch X, Font J. The pulmonary-renal syndrome: a poorly understood clinicopathologic condition. *Lupus* 1999; 8: 258-62.
2. Jara LJ, Vera-Lastra O, Calleja MC. Pulmonary-Renal Vasculitic Disorders: Differential Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 107-15.
3. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary-renal syndrome: A 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 42-7.

4. Bosch X, Font J. El síndrome renopulmonar. *Med Clin (Barc)* 1998; **111**: 179-81.
5. Cantillo J de J, Díaz JEA, Valderrama JS, Acosta G. Vasculitis sistémica y riñón: Poliarteritis Nodosa Clásica (PAN) y Poliangeítis Microscópica (PAM). Cinco casos en Colombia. *Rev Mex Reumat* 2004; **19**: 217-227.
6. Cantillo J de J, Díaz JEA, Valderrama JS, Acosta G. Síndrome de Schönlein-Henoch en adultos: Un pasado ligado al presente. Dos casos en Colombia. *Rev Mex Reumat* 2004; **19**: 355-363.
7. Cañas CA, Restrepo JF, Iglesias A. Granulomatosis de Wegener. *Revista Colombiana de Reumatología* 2001; **8**: 325-344.
8. Iglesias A. Vasculitis refractarias. Aspectos generales. *Revista Colombiana de Reumatología* 1999; **6**: 144-60.
9. Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; **25**: 583-92.
10. Merkel PA, Choi HK, Niles JL. Evaluation and treatment of vasculitis in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002; **18**: 321-44.
11. Ter Maaten JC, Franssen CF, Gans RO, Strack van Schijndel RJ, Hoorntje SJ. Respiratory failure in ANCA-associated vasculitis. *Chest* 1996; **110**: 357-63.
12. Stangou M, Asimaki A, Bamichas G, Christidou F, Zoumbaridis N, Natse T, Galanis N, Christaki P, Patakas D, Sombolos K. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA(+) vasculitis: A single-center experience. *J Nephrol* 2005; **18**: 35-44.
13. Goldschmeding R, Tervaert JW, Gans RO, Dolman KM, van den Ende ME, Kuizinga MC, Kallenberg CG, von de Borne AE. Different immunological specificities and disease associations of c-ANCA and p-ANCA. *Neth J Med* 1990; **36**: 114-6.
14. Franssen CF, Gans RO, Arends B, Hageluku C, ter Wee PM, Gerlag PG, Hoorntje SJ. Differences between anti-myeloperoxidase and anti-proteinase 3 associated renal disease. *Kidney Int* 1995; **45**: 193-9.
15. Gal AA, Salinas FF, Stanton GW Jr. The clinical and pathological spectrum of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-related pulmonary disease: a comparison between perinuclear and cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1994; **118**: 1209-14.
16. Slot MC, Cohen Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003; **63**: 670-77.