

SÍNDROME DE GOODPASTURE

Samuel Katsuyuki Shinjo,* Eduardo Massato Hasegawa,*
Denise Maria Avancini Costa Malheiros,** Mauricio Levy-Neto*

Resumo

A síndrome de Goodpasture (SG) é uma doença auto-imune que faz parte do espectro da síndrome pulmão-rim. É caracterizada pela presença de anticorpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) e de depósito linear destes anticorpos na membrana basal alveolar e glomerular, resultando em hemorragia alveolar e glomerulonefrite rapidamente progressiva, respectivamente. Um diagnóstico precoce é importante para minimizar pior prognóstico clínico. No presente trabalho, ilustramos um caso de SG, inicialmente interpretada como sendo granulomatose de Wegener; porém, o seu curso evolutivo mostrou tratar-se de SG. O paciente apresentou uma evolução satisfatória com pulsoterapia com corticosteroíde e ciclofosfamida associadas a sessões de plasmaferese.

Palavras-chave: Hemorragia Alveolar; Glomerulonefrite; Granulomatose de Wegener; Síndrome de Goodpasture; Síndrome Pulmão-Rim.

Abstract

Goodpasture's syndrome (GS) is an auto-immune disease that is part of the pulmonary-renal syndrome spectrum. It is characterized by the linear deposition of anti-glomerular basement membrane antibodies (anti-GBM) in glomerular and alveolar basement membrane, resulting in alveolar hemorrhage and progressive glomerulonephritis. An early diagnosis is important to decrease clinical morbidity. In the present work, we illustrate a GS case, initially diagnosed as Wegener's granulomatosis. The patient showed favorable clinical evolution

with corticosteroid therapy associated with plasmapheresis and cyclophosphamide.

Keywords: Alveolar Hemorrhage; Glomerulonephritis; Goodpasture's syndrome; Wegener's Granulomatosis; Pulmonary-Renal Syndrome.

Introdução

A síndrome de Goodpasture (SG) é uma doença auto-imune que acomete a membrana basal alveolar e glomerular.¹ Foi descrita inicialmente em 1919 por Ernest Goodpasture num doente de 19 anos com hemorragia pulmonar e glomerulonefrite.² Em 1958, Stanton & Tange denominaram de SG uma série de doentes com características clínicas similares à da descrição inicial de Goodpasture.³ A identificação dos anticorpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG), em 1967, permitiu um melhor conhecimento dos mecanismos etiopatogénicos desta síndrome.

A SG acomete mais a raça branca, com predomínio discretamente maior no sexo masculino.⁴⁻⁶ Sua incidência é de aproximadamente 1 em 1 milhão de pessoas por ano.⁵ Ocorre em dois picos de incidência dependentes da idade. Um primeiro pico que afeta preferencialmente homens na 3ª década da vida e, um segundo pico, em ambos os sexos, a partir da 6ª década.⁵ Infecções virais, uso de cocaína e exposição a hidrocarbonetos são considerados como possíveis fatores desencadeantes da SG.^{4,7-9}

A SG é caracterizada pela presença de anticorpos anti-MBG e depósito linear destes anticorpos na membrana basal alveolar e glomerular, resultando em glomerulonefrite rapidamente progressiva.⁶ Os anticorpos anti-MBG circulantes exercem um papel fundamental na patogênese da doença, ao unirem-se aos epítomos, localizados na parte dominante não colágena, da cadeia $\alpha 3$, do colágeno tipo IV, da membrana basal.^{10,11} Na presença de anti-MBG, sem evidências de manifestação clínica, é utilizada a denominação «doença de Goodpasture».

*Disciplina da Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

**Laboratório de Fisiopatologia Renal (LIM 16), Disciplina de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Cerca de um quarto dos doentes com SG apresentam associados anticorpos anticitoplasma do neutrófilo (ANCA), preferencialmente anti-mieloperoxidase¹², representando um subgrupo de doentes com bom prognóstico uma vez instituído o tratamento, provavelmente por ser tratar de uma variante associada à vasculite.¹³

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 pulmonar.¹⁴

Os sinais e sintomas iniciais de SG incluem sintomas *flu-like*, seguida de proteinúria e/ou hematúria microscópica.⁴ Mais de metade dos pacientes com a SG apresenta sinais e sintomas pulmonares, incluindo dispnéia, tosse, e hemoptise.⁶ Entre as manifestações renais, temos anasarca, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal aguda. Raramente pode ocorrer artrite, neuropatia periférica, vasculite leucocitoclástica ou uveíte.⁴

A apresentação clínica nos jovens é frequentemente súbita, com hemoptise, queda do hematócrito, palidez, tosse, febre, dispnéia, hematúria e proteinúria não nefrótica. Por outro lado, a doença renal isolada é mais prevalente nos idosos, não se tendo verificado diferenças de sexo.⁴

No presente trabalho, relatamos um caso de SG em um paciente jovem do sexo masculino.

Caso clínico

Paciente masculino de 31 anos, pardo, previamente são, procurou serviço médico com queixa de tosse produtiva com 7 dias de evolução, acompanhada de picos febris $\leq 39^{\circ}\text{C}$. A teleradiografia do tórax inicial evidenciava infiltrado reticular na base do hemitórax direito, interpretada como sendo broncopneumonia adquirida da comunidade. O doente foi medicado com claritromicina por via oral durante 7 dias.

Após a antibioticoterapia, o paciente evoluiu com episódio de hemoptise, persistência de febre (38°C), e dispnéia ao repouso, sendo internado. Realizou nova radiografia de tórax que evidenciou infiltrado reticular à esquerda. Laboratorialmente, houve queda de 3 g/dL na hemoglobina sérica, (de 12,5 para 9,7 g/dL) e constatou-se insuficiência respiratória com hipóxia, necessitando intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Foi iniciada a administração de ceftriaxone e azitromicina pa-

renteral, e realizada broncoscopia com colheita de lavado broncoalveolar que mostrou a presença de macrófagos contendo hemossiderina, com a pesquisa negativa para agentes infecciosos e para células neoplásicas. A tomografia computadorizada de tórax mostrou infiltrado alveolar nas bases de ambos os hemitórax.

Como a febre persistia mesmo após a antibioticoterapia parenteral, e o paciente evoluiu com descarga nasal purulenta, foi realizada tomografia computadorizada de seios da face que demonstrou pansinusite e mastoidite bilateral. Biópsia dos seios da face demonstrou infiltrado inflamatório inespecífico e ausência de granuloma ou sinais de vasculite. Apresentou melhora da febre após limpeza cirúrgica dos seios da face.

Com a hipótese diagnóstica de granulomatose de Wegener, foi iniciada pulsoterapia endovenosa com metilprednisolona 1 g ao dia, por 3 dias consecutivos, seguido de prednisona 1 mg/kg/dia oral, e gamaglobulina 400 mg/kg/dia por 5 dias. Apesar da terapia instituída, o paciente evoluiu com piora da função renal (Cr 1,59 mg/dL e Ureia 76 mg/dL), além de hematúria microscópica, sem distúrbio eritrocitário. Pesquisa de auto-anticorpos (FAN e ANCA) e imunocomplexos circulantes resultaram negativas, e os níveis de complemento total e frações C3 e C4 encontravam-se normais.

Foi administrada pulsoterapia endovenosa com ciclofosfamida 1 g/m² de superfície corpórea e o paciente apresentou melhora progressiva do quadro respiratório e estabilização da função renal após pulso. Dez dias após a pulsoterapia, e 15 dias após início da gamaglobulina e da metilprednisolona, o paciente apresentou novo quadro de hemoptise e piora da função renal (Cr 2,1 mg/dL). Optado então por 4 sessões de plasmáfereze por causa da hemoptise, havendo melhora progressiva do quadro pulmonar. Após 10 dias da plasmáfereze, pelo quadro clínico estável, o paciente foi extubado. A função renal manteve-se estável (Cr 1,8 mg/dL).

Após uma semana, evoluiu com piora rápida e progressiva da creatinina (Cr 5,4 mg/dL), sem fator agravante prévio como uso de drogas nefrotóxicas, infecção ou instabilidade hemodinâmica. Foi iniciada hemodiálise e realizada biópsia renal, que demonstrou presença de crescentes (Figuras 1 e 2) em 90% dos glomérulos representados. No exame de imunofluorescência indireta, havia depósitos lineares de IgG com distribuição difusa sobre os capilares glomerulares (dado não mostrado).

Diante da nova hipótese diagnóstica de SG, foi

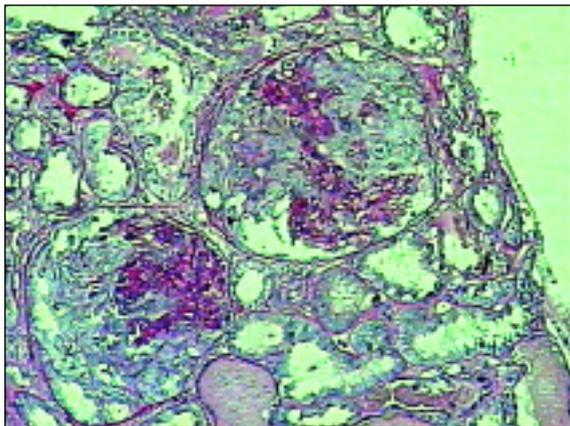


Figura 1. Glomérulos com proliferação extra-capilar formando crescentes de natureza predominantemente celular (200x, coloração com ácido periódico de Schiff, P.A.S.).

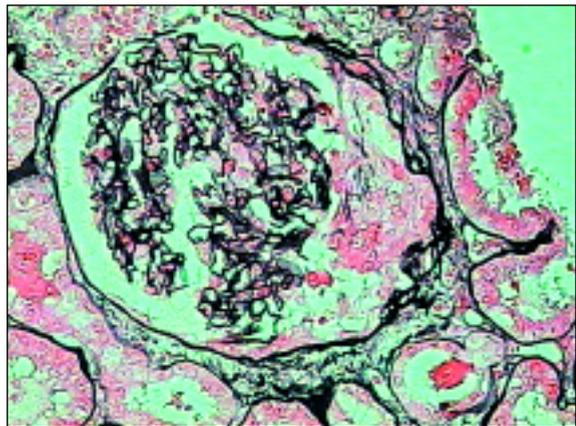


Figura 2. Presença de proliferação crescêntica preenchendo parte do Espaço de Bowman (400x, coloração com impregnação com prata metenamina, P.A.M.S.).

reiniciada plasmaferese (14 sessões) com melhora progressiva da função renal, sendo suspensa a hemodiálise (Cr 1,34 mg/dL). O paciente evoluiu com melhora do quadro clínico e recebeu a alta hospitalar para seguimento ambulatorial.

Discussão

O presente trabalho relata um caso de hemorragia pulmonar com nefrite e sinusite, sugerindo granulomatose de Wegener. Seu curso evolutivo, entretanto mostrou tratar-se de SG que teve evolução satisfatória com pulsoterapia com corticosteroíde e ciclofosfamida associadas a sessões de plasmaferese.

A SG faz parte do espectro da síndrome de pulmão-rim. Esta, por sua vez, pode acontecer em várias doenças, com diferentes mecanismos patogênicos, como vasculite sistêmica, poliangiíte microscópica, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, vasculite reumatóide, doença de Behçet, crioglobulinemia, edema pulmonar e insuficiência renal, uso de penicilamina e hidralazina, intoxicação por paraquato, pneumonia por Legionella, trombose da veia renal com embolia pulmonar, entre outras.^{5,15}

A SG é caracterizada por hemorragia pulmonar acompanhada da glomerulonefrite induzida pela presença de anticorpos anti-MBG, os quais podem estar na circulação sangüínea bem como na forma de depósito linear sobre a membrana basal glo-

merular na biópsia renal.¹⁶

Vale lembrar que a ocorrência de hemoptise isolada pode surgir em outras doenças, como fistula atrioventricular, insuficiência ventricular esquerda, embolia pulmonar, hipertensão pulmonar, trombocitopenia, bronquite, fibrose cística, neoplasia pulmonar, lúpus eritematoso sistêmico, aneurisma de aorta, trauma, etc.¹⁷

No momento do diagnóstico de SG, o prognóstico está relacionado com a presença de oligúria, fibrose avançada (mais de 50% de crescentes na biópsia renal, uma Cr superior a 5,7 mg/mL ou a necessidade de diálise).^{18,19} Os pacientes que apresentam doença moderada ou grave, e que não apresentam disfunção renal no momento do diagnóstico, geralmente respondem à terapêutica.

Por causa da evolução progressiva e rápida da doença e da alta mortalidade, o diagnóstico precoce é extremamente importante. Terapia inicial com plasmaferese combinada com ciclofosfamida oral e corticosteroíde em altas doses tem sido recomendada.^{6,18,20} Pacientes com glomerulonefrite rapidamente progressiva evoluindo com insuficiência renal aguda e que são tratados com plasmaferese e imunossupressão, apresentam uma boa resposta em 80 % dos casos.^{5,11} Neste caso, a plasmaferese é utilizada para diminuir o nível de anticorpos circulantes contra membrana basal glomerular. No entanto, já numa fase avançada, a doença tem fraca resposta a imunossupressores e plasmaferese.¹⁸

Plasmaferese diária deve ser mantida por um total de 14 dias ou até que os anticorpos anti-MBG tornem-se indetectáveis no soro. No presente caso,

os achados histológicos e a demonstração dos anticorpos anti-MBG permitiram confirmar o diagnóstico de SG e o paciente recebeu esquema de plasmaferese, associada a pulsoterapia com ciclofosfamida e corticoterapia e apresentou melhora progressiva do quadro clínico. Ressaltamos ainda a importância do exame de imunofluorescência na biópsia renal do paciente com síndrome pulmão-rim para determinar a etiologia da lesão morfológica observada. Assim, nos casos de síndrome de Goodpasture, há depósitos glomerulares com padrão linear; no lúpus eritematoso sistêmico o padrão é granular e, nas vasculites associadas ao ANCA, pauci-imune (depósitos glomerulares escassos ou ausentes).

Correspondência para:

Samuel Katsuyuki Shinjo
 Disciplina da Reumatologia, Faculdade de Medicina da
 Universidade de São Paulo
 Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3133
 CEP 01246-903, São Paulo, SP, Brasil.
 E-mail: samuel.shinjo@gmail.com

Referências:

- Bergs L. Goodpasture syndrome. *Critical Care Nurse* 2005; 25:50-58.
- Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of pneumonia. *Am J Med Sci* 1919; 58:863-870.
- Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary hemorrhage associated with glomerulonephritis). *Austr Ann Med* 1958;7:132-144.
- Ambrus JL, Sridhan NR. Immunologic aspects of renal disease. *JAMA* 1997;278:1938-1945.
- Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. Goodpasture's disease. *Lancet* 2001;358:1374.
- Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1753-1766.
- Stevenson A, Yaqoob M, Mason H, Pai P, Bell GM. Biochemical markers of basement membrane disturbances and occupational exposure to hydrocarbons and mixed solvents. *QJM* 1995;88:23-28.
- Garcia-Rostan y Perez GM, Garcia Bragado F, Puras Gil AM. Pulmonary hemorrhage and antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after exposure to smoked cocaine (crack): a case report and review of the literature. *Pathol Int* 1997;47:692-697.
- Wilson CB, Smith RC. Goodpasture's syndrome associated with influenza A2 virus infection. *Ann Intern Med* 1972;76:91-94.
- Turner N, Mason PJ, Brown R, 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.
- Reisli I, Ozel A, Caliskan U, Cakir M, Tulunay O. Pathological case of the month: Goodpasture disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1383-1386.
- 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.
- Bosch X, Mirapeix E, Font J et al. Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1991;36:107-113.
- Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996;27:573-578.
- Valle L, Pimenta S, Pinto P, Valbuena C, Dias M, Carneiro Chaves F. Síndrome pulmão-rim. *Acta Med Port* 2005;18:235-240.
- Lerner RA, Glasscock KJ, Dixon FJ. The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1967;126:989-1004.
- Oradell LR, Almenoff PL, Lesser M. A systematic approach to hemoptysis. *Patient Care* 1999;33:49-56.
- Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003;348:2543-2556.
- 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.
- 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;292:301-304.