

# Síndrome pulmón-riñón

Agustín Izaguirre, Sergio Herrando, Martín Dobarro y Carlos Bauni

Paciente de 48 años, sexo femenino. Consulta por disnea y hemoptisis de 48 horas de evolución. Presenta como antecedentes personales, hipertensión arterial de reciente comienzo, sobrepeso, gestas 5, partos 4, abortos 1 (en la 6ª semana de embarazo), hijo con antecedente de tuberculosis pulmonar en 2009 sin catastro familiar. Su medicación habitual, enalapril 10 mg e hidroclorotiazida 12.5 mg por día. Un mes antes del ingreso comienza con tumoraciones nodulares dolorosas, de color rojo violáceo en ambas piernas, asociadas a registros febriles diarios sin escalofríos. Consulta en otra institución donde, con diagnóstico de infección de piel y partes blandas, le prescriben tratamiento con amoxicilina durante 10 días. Evolucionan con persistencia de las lesiones en piel, consulta nuevamente y se rota el esquema antibiótico a penicilina. Dos días antes de su ingreso agrega tos con expectoración hemoptoica y disnea en clase funcional III-IV, por lo que consulta y se decide luego su internación. A su ingreso presenta TA 150/90 mmHg, FC 78 lpm, FR 20 rpm, sat. O<sub>2</sub> 90% respirando aire ambiente. Está afebril, lúcida, orientada en tres esferas, sin signos de déficit neurológico. Se ausculta un soplo sistólico 2/6 en base, con edemas retromaleolares. Escasos estertores crepitantes en ambas bases pulmonares con buena mecánica ventilatoria. Abdomen blando, depresible, no doloroso, ruidos hidroaéreos positivos. Miembros inferiores sin lesiones visibles, aunque se palpan nódulos blandos subcutáneos.

Radiografía de tórax (Fig. 1) con índice cardiotorácico respetado, radioopacidades bilaterales, con predominio izquierdo y en bases pulmonares, respetando vértices.

Tomografía computarizada de tórax (Fig. 2) que muestra infiltrados alveolointersticiales bilaterales con tendencia a la consolidación, con broncograma aéreo de predominio izquierdo y en bases pulmonares.

HTO 24%, Hb 7.6, VCM 65 fL, GB 14 730/mm<sup>3</sup> (89% neutrófilos), Plt 546 000 mm<sup>3</sup> VSG > 120 mm, uremia 36 mg/dL, creatinemia 0.5 mg/dL, sodio 135 mEq/L, potasio 4.5 mEq/L, cloro 96 mEq/L, ac. láctico 1, EAB pH 7.43, pCO<sub>2</sub> 35.2, pO<sub>2</sub> 89, bicarbonato 22.6, exceso de base -1.1, saturación O<sub>2</sub> 97%, respirando aire ambiente.

HIV no reactivo, antígeno urinario para neumococo negativo; PPD 10 mm.

Orina completa con 10-25 hematías/campo.

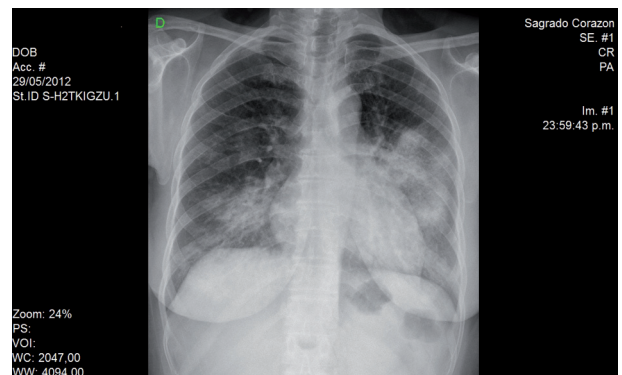
Sedimento urinario por nefrología: campo semicubierto de hematías dismórficos (> 80%) (> 5% de acantocitos),

leucocitos 10 a 15/campo, cilindros hemáticos y celulares. Proteinuria de 24 horas negativa.

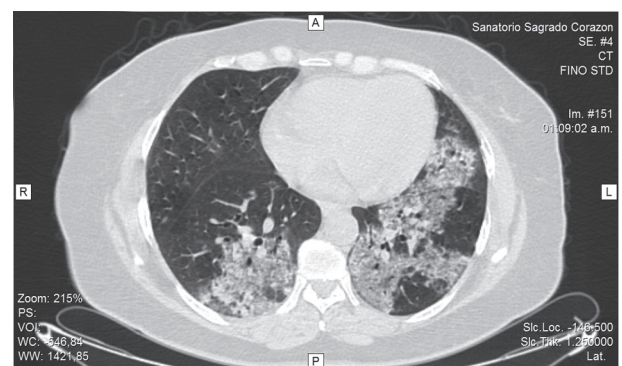
Se realiza fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar y biopsia transbronquial, que informa material hemático en bronquio de la llingula, que persiste con los lavados sucesivos, compatible con hemorragia alveolar difusa. Examen microscópico directo para gérmenes comunes y bacilos ácido-alcohol resistentes negativos.

Se arriba al diagnóstico de enfermedad con afectación de al menos dos órganos, en este caso síndrome pulmon-riñón.

Con tal diagnóstico se solicitan nuevos análisis: PCR 95.7, C3 176, C4 27, FR negativo, FAN 1/80, anticuerpo



**Figura 1.** Radiografía digital de tórax en incidencia de frente. Se identifican áreas de condensación con broncograma aéreo, más visible en el lado izquierdo.



**Figura 2.** Tomografía computada de tórax de alta resolución. Se observan áreas de ocupación del espacio alveolar con broncograma aéreo, más evidentes en el parénquima pulmonar del lóbulo inferior izquierdo. Ausencia de derrame pleural.

anti-DNA negativo, ac. anti-Sm negativo, anticoagulante lúpico negativo, ac. anticardiolipinas IgG e IgM negativos. Proteínas totales 7.5 g/dL, albúmina 2.85 g/dL, ANCA (anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos)-P positivo débil, ac. anti-MBG negativo, ferritina 147.6, transferrina 219, sat. transferrina 19%, reticulocitos 3.3%.

Se recibe ANCA-anti MPO (mieloperoxidasa) positivo por ELISA (valor 15.48) (> 9 es considerado positivo).

Inicia tratamiento con metilprednisolona 1000 mg/día vía endovenosa por 3 días consecutivos, para luego continuar con dosis de 1 mg/kg. Posteriormente se agrega ciclofosfamida vía oral.

Paralelamente se realiza biopsia renal percutánea guiada por ecografía, la cual informa glomerulonefritis necrosante y crescénica focal, con proliferación extracapilar y formación de semilunas. Glomerulonefritis pauciinmune (Fig. 3). El resultado diferido de la biopsia transbronquial revela hemosiderófagos intraalveolares (macrófagos cargados con hemosiderina) (Fig. 4).

La paciente evoluciona con mejoría de la disnea y de la hipoxemia a las 48 a 72 horas de inicio de corticosteroides sistémicos, afebril, con desaparición de los infiltrados pulmonares en imágenes de control (Fig. 5). Completa 5 gramos de metilprednisolona y continúa luego del alta con metilprednisona 1 mg/kg/día por vía oral.

## DISCUSIÓN

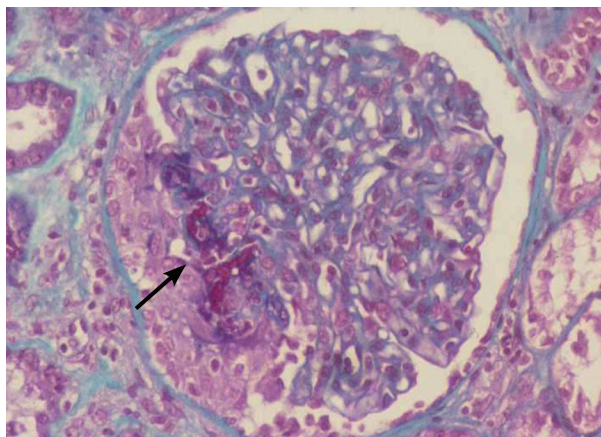
El síndrome pulmón-riñón (SPR) se caracteriza por la coexistencia de hemorragia alveolar difusa (HAD) y glomerulonefritis (GN).<sup>1,3,4</sup> La combinación de estas dos afecciones clínicas se produce por varias enfermedades con diversos mecanismos fisiopatogénicos (Tabla 1).

Las etiologías más frecuentes corresponden a las vasculitis sistémicas primarias asociadas a ANCA (60-70% de los casos de SPR) y al síndrome de Goodpasture, por lo que siempre deben ser evaluados con marcadores séricos de autoinmunidad, en especial anticuerpos contra constituyentes de los neutrófilos (ANCA) y anticuerpos antimembrana basal. Otras causas menos frecuentes son las vasculitis sistémicas por lupus eritematoso sistémico, por esclerodermia, por artritis reumatoidea, las vasculitis ANCA negativas y las secundarias a drogas.<sup>1,2</sup>

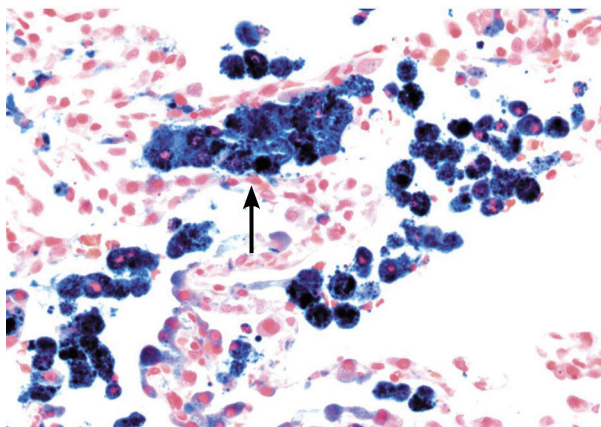
Los ANCA son autoanticuerpos IgG contra constituyentes de neutrófilos y lisosomas de monocitos. Se detectan por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y por el método de ELISA. Por IFI se evidencian tres patrones: 1) citoplásmico difuso (ANCA-C) (proteína 3-PR3), 2) perinuclear (ANCA-P) (mieloperoxidasa-MPO) y 3) atípico, no se asocia con ningún antígeno específico.

El método de IFI tiene mayor sensibilidad (determina un patrón), pero el ELISA tiene mayor especificidad (específico de anti-pr3 o anti-MPO).

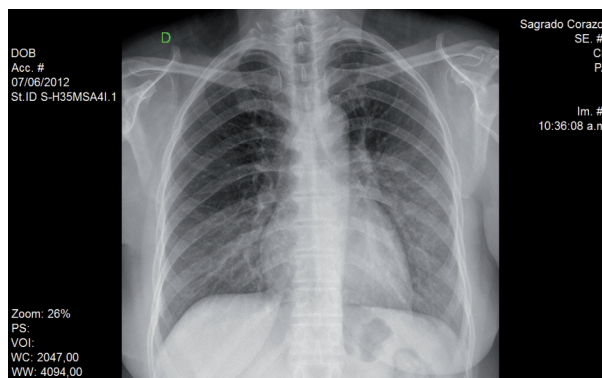
La hemorragia alveolar puede tener varias formas de presentación clínica, aunque típicamente es una enfermedad aguda o subaguda, que aparece casi invariablemente con



**Figura 3.** Biopsia renal. Se identifica glomérulo con áreas de necrosis y formación de semilunas (glomerulonefritis pauciinmune).



**Figura 4.** Biopsia de pulmón con técnica de Pearls. Alvéolo ocupado con macrófagos cargados de hemosiderina.



**Figura 5.** Radiografía digital 8 días postratamiento. Se observan los campos pulmonares libres de condensaciones como resultado terapéutico.

hemoptisis (70%) y anemia. La mitad de los pacientes ingresan en unidades de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda.

La glomerulonefritis puede comportarse como una enfermedad silenciosa y asintomática, y presentar únicamente hematuria microscópica, de origen glomerular con función

**TABLA 1.** Síndrome pulmón-riñón (SPR). Etiología

1-	Vasculitis ANCA positivo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Churg-Strauss</li> <li>• Poliangeítis microscópica</li> <li>• SPR ANCA positivo idiopático</li> <li>• Por drogas *</li> </ul>
2-	Asociado a anticuerpo anti-membrana basal glomerular
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Goodpasture</li> <li>• Vasculitis ANCA positivo con anticuerpo anti-membrana basal positivo</li> </ul>
3-	Vasculitis ANCA negativos
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Behçet</li> <li>• Crioglobulinemia mixta</li> <li>• Púrpura de Schönlein-Henoch</li> </ul>
4-	Enfermedades autoinmunes sistémicas
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Artritis reumatoidea</li> <li>• Esclerodermia</li> <li>• Polimiositis</li> <li>• Enfermedad mixta del tejido conectivo</li> </ul>

\*Drogas: propiltiouracilo, penicilamina, hidralazina, allopurinol, sulfazalazina, fenitoína, otras.  
ANCA, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos.

renal normal, o progresar a una insuficiencia renal aguda con oliguria, que requiera terapia de sustitución renal. El SPR es un desorden de mal pronóstico y un número significativo de pacientes tienen un rápido deterioro clínico.<sup>3</sup> La mortalidad según su etiología oscila entre 25 y 70%.<sup>4</sup> El tratamiento es esencialmente inmunosupresor y tiene como objetivo disminuir la mortalidad aguda por hemorragia alveolar y evitar la pérdida de la función renal. La terapéutica para iniciar se decide de acuerdo con la gravedad de la enfermedad (deterioro de la función

renal, hemorragia alveolar difusa y/o compromiso orgánico que amenaza la vida).

Inicialmente se debe tratar el SPR con metilprednisolona 1000 mg por día durante 3 a 5 días, continuando con corticoides vía oral en dosis de 1 mg/kg/día. Debe instaurarse el uso de otro inmunosupresor asociado, de elección, la ciclofosfamida. Esta última puede administrarse vía oral (1-2 mg/kg/día), o endovenosa (0.5-1 g/m<sup>2</sup>sc) en forma de pulsos mensuales.<sup>12-14</sup>

El inicio temprano del tratamiento, aun sin los resultados de las biopsias y serologías específicas, es el factor modificable con mayor influencia en el pronóstico de la enfermedad.<sup>12,13</sup>

La hemorragia alveolar difusa tiene tres distintos patrones según el grado de daño vascular: 1) capilaritis pulmonar,<sup>7</sup> frecuentemente asociado a ANCA y de difícil diagnóstico por presentarse en parches, 2) hemorragia alveolar blanda,<sup>8,9</sup> frecuente en el síndrome de Goodpasture y 3) daño alveolar difuso.<sup>8,9</sup>

Los patrones histológicos renales secundarios a las vasculitis sistémicas ANCA positivos se caracterizan por: 1) GN focal o difusa, con áreas de necrosis fibrinoide segmentaria, 2) proliferación extracapilar con formación de semilunas (afectación prácticamente constante<sup>10</sup>) y 3) GN asociadas a vasculitis primarias, las cuales son siempre por definición pauciinmunes,<sup>11</sup> es decir, sin depósitos de complejos inmunes (inmunofluorescencia para Ig A, IgM, IgG, Ig totales, C1q, C3 y fibrinógeno negativas).

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico de síndrome pulmón-riñón se basa en la identificación de hallazgos clínicos, radiológicos, de laboratorio e histológicos. El reconocimiento temprano de estos hallazgos, incluso antes de que arriben los resultados anatomopatológicos, permite iniciar el tratamiento reduciendo de esta forma la elevada morbimortalidad de esta entidad.

## REFERENCIAS

- Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(1):42-7.
- Zamora MR, Warner ML, Tuder R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore).* 1997;76(3):192-202.
- Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, et al. Bench-to-bedside review: pulmonary-renal syndromes--an update for the intensivist. *Crit Care.* 2007;11(3):213.
- Risso JA, Mazzocchi O, De All J, et al. Síndrome pulmón-riñón. *Medicina (B Aires).* 2009;69(6):663-73.
- Stangou M, Asimaki A, Bamichas G, et al. Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: a single-center experience. *J Nephrol.* 2005;18(1):35-44.
- Holguin F, Ramadan B, Gal AA, et al. Prognostic factors for hospital mortality and ICU admission in patients with ANCA-related pulmonary vasculitis. *Am J Med Sci.* 2008;336(4):321-6.
- Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest.* 1996;110(5):1305-16. Review. Errata en: *Chest* 1997 Jul;112(1):300.
- Travis WD. Pathology of pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(5):475-82.
- Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(1):48-57.
- Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, et al. The clinical spectrum of primary renal vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(2):95-111.
- Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(1):130-41.
- Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(6):585-95.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
- Stone JH. Vasculitis: a collection of pearls and myths. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(4):691-739, v.