

SINDROME DE GOODPASTURE PRESENTACION DE UN CASO CLINICOPATOLOGICO

JAVIER PIZZUTO,* JOSÉ GONZÁLEZ-LLAVEN, ‡ HÉCTOR AGUIRRE-GAS, ‡
ANTONIO FRAGA ‡ y FERNANDO FLORES-BARROETA ‡

Se presenta el primer caso observado en México con síndrome de Goodpasture, de acuerdo con los criterios actuales.

Se caracterizó por la aparición de hemoptisis, tos, anemia, retención azcada y hemorragia pulmonar. El diagnóstico se confirmó a través de la biopsia renal y por medio de la necropsia.

Se hace una revisión de las características de este síndrome y se discuten algunas particularidades de este caso, que se han supuesto debidas a su curso fulminante. Estas son la ineffectividad del tratamiento esteroideo e inmunosupresor en mejorar la lesión renal y sobre todo, en evitar la hemorragia pulmonar masiva; la anemia hipocrómica hipoferrémica refractaria al tratamiento con hierro; un estudio de cinética de hierro anormal y una captación de radioactividad (^{59}Fe) anormal-

mente alta en el pulmón derecho, que hizo posible predecir la aparición de hemoptisis. Se describen otros tipos de tratamiento empleados y su principal utilidad. Finalmente, se informa de la normalidad del estudio familiar. (Gac. Méd. Méx. 102: 337, 1971).

EN 1919, GOODPASTURE¹ describió por primera vez el síndrome que lleva su nombre en un paciente joven que falleció durante la recuperación de un cuadro de influenza, por presentar clínicamente hemoptisis, anemia y albuminuria; en la autopsia se encontraron hemorragias alveolopulmonares y glomerulonefritis proliferativa.

Posteriormente en 1964, Benoit y col.² analizando los 42 casos publicados hasta entonces y agregando 9 propios, propuso al síndrome de Goodpasture como una entidad nosológica distinta, en base a lo suficientemente específico de sus características clinicopatológicas.

* Académico numerario.

‡ Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Finalmente Proskey y col.³ en 1970, y de acuerdo con los conceptos de Benoit y col.² estudiaron 5 casos propios y analizaron todos los descritos desde 1964, a la fecha, haciendo un total de 56 casos. Sus conclusiones fueron muy semejantes a las descritas previamente en 1964² pero con algunas características especiales: ser un padecimiento generalmente agudo y mortal de predominio en el hombre joven, de presentación en una edad promedio de 26 a 28 años y con predilección de 3.6 a 1 por el sexo masculino.

El cuadro clínico del síndrome de Goodpasture está caracterizado^{2, 4} por la aparición habitualmente progresiva de hemoptisis, disnea, fatigabilidad, anemia, hematuria, proteinuria y por la pronta aparición de la muerte debido a hemorragia pulmonar incontrolable o a insuficiencia renal. Las lesiones histológicas están limitadas a los pulmones y a los riñones; se caracterizan por la presencia de hemorragias intraalveolares, con abundantes macrófagos cargados de hemosiderina y conservación de las paredes alveolares; además por la ausencia de vasculitis pulmonar. En los riñones las lesiones iniciales consisten en depósitos focales de material eosinófilo, habitualmente descrito como necrosis fibrinoide en el interior de los capilares glomerulares, seguido por proliferación epitelial y menos frecuentemente endotelial. En la microscopía electrónica de los riñones⁴ se ha descrito un aumento en el material de la membrana basal y sobre todo de los depósitos de fibrina debajo del endotelio capilar, que parece ser

longar la sobrevivencia de este tipo de pacientes.

El objeto de la presente comunicación es informar un caso con síndrome de Goodpasture, el 108 publicado en la literatura,^{2, 3} y al parecer el primero publicado en México de acuerdo a los nuevos conceptos expresados anteriormente. Además se comentan algunas de sus características que parecen poco comunes, tales como la de ser el primero hasta ahora descrito con cinética de hierro anormal y con anemia hipocrómica hipoferrémica rebelde al tratamiento con hierro, la de haberse demostrado incorporación exagerada de ⁵⁹Fe en el pulmón derecho^{2, 15} previamente a la hemorragia que le causó la muerte y la realización en parientes del enfermo, de estudios familiares cromosómicos y de cinética del hierro. Finalmente, se muestran los resultados del tratamiento con hidrocortisona y azatioprina, que resultó insuficiente para mejorar la nefropatía y evitar la muerte por hemorragia pulmonar masiva.

la única diferencia significativa con lo observado en la glomerulonefritis subaguda o crónica.

El tratamiento hasta ahora ha sido ineficaz, pues tanto los corticosteroides,⁴⁻⁹ como los inmunosupresores^{4, 10} han sido poco útiles. Sin embargo, se menciona que los corticosteroides pueden mejorar las manifestaciones hemorrágicas pulmonares,^{2, 3, 5, 11} aunque no las renales;^{12, 13} y que la nefrectomía y el trasplante renal recientemente descritos como el tratamiento de elección para estos casos,^{8, 14} pueden pro-

Caso clínico

S. B. B., hombre de 23 años de edad, estudiante, con antecedentes de padre muerto por sangrado de úlcera péptica; un hermano padeció tres años antes de anemia por déficit de hierro que aparentemente se corrigió con tratamiento específico. Alimentación suficiente en aporte calórico, proteico y vitamínico; fumaba 20 cigarrillos diarios desde los 13 años de edad; alcoholismo negativo. Nunca estuvo en contacto con sustancias tóxicas. Padeció sarampión y parotiditis en la infancia.

Padecimiento actual

El padecimiento que motivó su ingreso al hospital se inició en marzo de 1969, con impotencia sexual, astenia, anorexia, disnea de esfuerzo, palidez de piel y mucosas y pérdida progresiva de peso. Diez días después presentó tos matutina con expectoración hemoptoica que repitió ocasionalmente. No refirió manifestaciones de tendencia hemorragípara, aunque ocasionalmente presentaba orina de coloración oscura. Peso corporal: 68.250 kg., (habitual: 78.8 kg.); estatura: 1.88 m.; pulso 100 por minuto; tensión arterial: 120/80; temperatura: 36.7° C.; respiraciones: 24 por minuto.

En la exploración física se encontró paciente joven, con aspecto de estar crónica y gravemente enfermo, pálido; reflejos pupilares y fondo de ojo normales, nariz, oídos y boca sin datos anormales, a excepción de la palidez acentuada. Cuello sin adenopatías, tiroides normal. Movimientos respirato-

rios amplios, simétricos, con ruidos respiratorios normales y sin fenómenos auscultatorios anormales. Área cardíaca normal, ruidos cardíacos rítmicos con taquicardia de 100 por minuto y sin fenómenos agregados. Abdomen de forma y volumen normales, no doloroso, con hepatomegalia cuyo borde inferior se encontraba a 4 cm. por abajo del borde costal; no había esplenomegalia. En la presión y percusión de la región lumbar izquierda se despertaba dolor. Miembros normales y prueba de Rumpell-Leed negativa. Exploración neurológica normal. No se observó fragilidad ungueal ni datos carenciales en mucosas orales. En el tacto rectal no se demostró patología.

El examen hemocitológico a su ingreso mostró hemoglobina de 6.4 g. por ciento; hematócrito de 21 por ciento; concentración media de hemoglobina globular, 30; en un examen similar tres días antes se había informado hemoglobina de 8.3 g. por ciento, y hematócrito de 28 por ciento. En el frotis de sangre periférica se apreció anisocitosis e hipocromía. Los leucocitos y las plaquetas fueron repetidamente normales. En las cuentas diferenciales se apreció monocitosis y neutrofilia. El examen general de orina mostró huellas de albúmina, eritrocitos y hemoglobina abundantes; la urea fue de 50 mg. por ciento y la creatinina de 1.9 mg. por ciento. La glucemia y las pruebas de funcionamiento hepático fueron normales, a excepción de las albúminas de 2.1 y las globulinas de 4.19 g. por ciento; el hierro sérico fue de 23 y la capacidad de captación de

la transferrina de 340 gammas por ciento, con saturación de 6.3 por ciento; cuatro investigaciones de bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR) en orina y esputo fueron negativas. El estudio de medula ósea fue normal, con 22 por ciento de células de la serie roja y maduración normoblástica y con depósitos de hemosiderina normales. La radiografía de tórax fue normal. En la urografía excretora se apreciaron sombras renales de tamaño normal, discreta disminución de la excreción y cambios pielocaliciales bilaterales de tipo inflamatorio. La serie gastroduodenal fue normal y la investigación de sangre oculta en heces fue negativa en repetidas ocasiones. El gammagrama hepático con oro coloidal mostró hepatomegalia y distribución homogénea.

Evolución

Se estableció el diagnóstico de anemia hipocrómica hipoferrémica sin poder precisar su etiología y el tres de junio se aplicaron 1 200 mg. de hierro dextrán por vía intravenosa; siete días después a solicitud del paciente se le dio de alta, aún sin evidencia de respuesta al hierro administrado, pues no había ascenso de hemoglobina ni de la cifra de reticulocitos (fig. 1). Un día después de haber sido dado de alta comenzó a presentar expectoración hemoptoica cotidiana, continuó con anemia progresivamente más grave, no obstante la transfusión de 4 unidades de paquete globular; aparecieron crisis de ansiedad y edema de miembros inferiores hasta las rodillas. El 25 de junio ingresó por segunda vez al hos-

pital por la persistencia de estos síntomas.

En la exploración física entonces se encontró peso de 73 kg., temperatura: 37° C., tensión arterial: 150/100, pulso: 88 por minuto y como datos sobresalientes palidez de piel y mucosas, enrojecimiento faríngeo, edema de miembros inferiores hasta las rodillas. Los campos pulmonares sin alteraciones. El hígado persistía con las mismas características que en su ingreso anterior.

Los exámenes de laboratorio mostraron hemoglobina de 5.4 g. por ciento; hematócrito de 20 por ciento, reticulocitos de 0.4 por ciento, leucocitos 9 200 con linfocitos 12 por ciento, monocitos 8 por ciento, eosinófilos 2 por ciento, segmentados 78 por ciento, velocidad de sedimentación de 19 mm., plaquetas 264 000/mm³ y en el frotis de sangre periférica se apreció hipocromía y anisocitosis. El examen general de orina mostró: densidad 1 008, pH 6, albúmina de 4.0 g./1, huellas de glucosa, hemoglobinuria ++++ con incontables eritrocitos y leucocitos 1-4 por campo. La investigación de BAAR en orina y esputo fue nuevamente negativa en 4 ocasiones. El examen de Papanicolaou de esputo fue ne-radiografía de tórax se encontró infiltrado bilateral difuso de predominio gativo. El 26 de junio de 1969 se encontró edema facial y oliguria; persistía la hematuria y en los exámenes de laboratorio la urea fue de 208 y la creatinina de 2.7 mg. por ciento, con ácido úrico de 6.6 mg. por ciento. En la hiliar (fig. 2); la urografía excretora

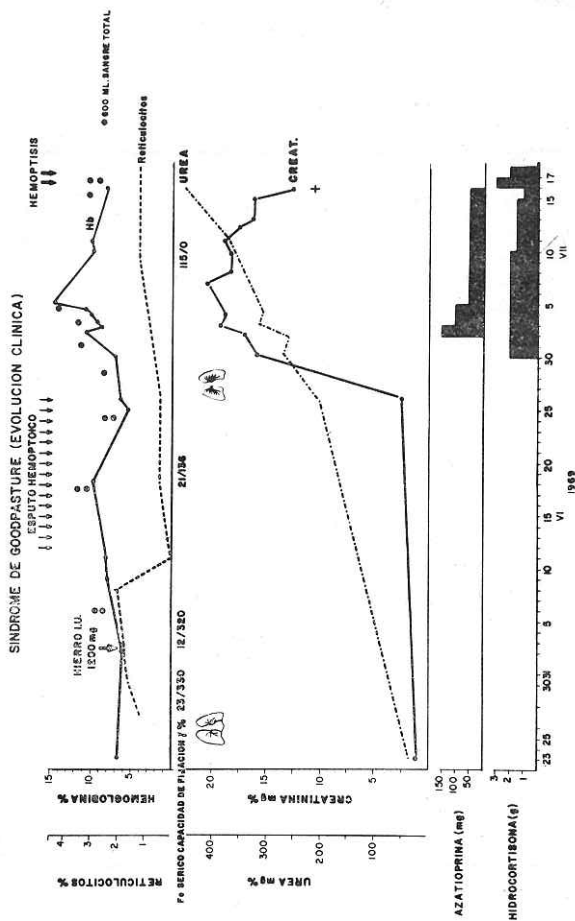


Fig. 1. Síndrome de Goodpasture. Evolución clínica.

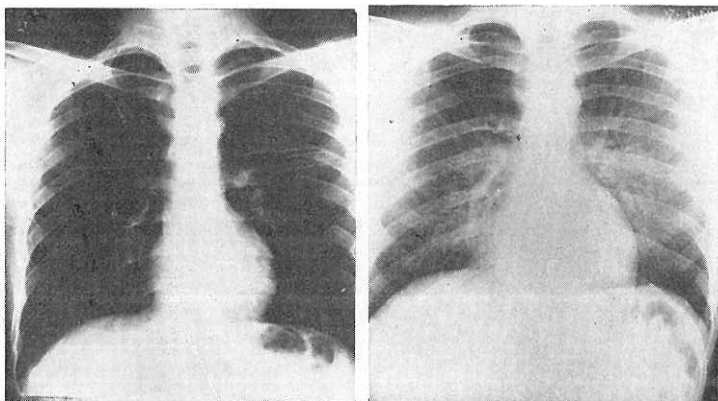


FIG. 2. Telerradiografía de tórax. *Derecha*) inicial, *Izquierda*) con infiltración hiliar bilateral difusa.

mostró ausencia de eliminación del material de contraste por ambos riñones. Con estos datos se estableció el diagnóstico, probable síndrome de Goodpasture y se inició el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. El 30 de junio de 1969 la urea era de 308 y la creatinina de 17 mg. por ciento. Se inició hidrocortisona a razón de 2 gramos cada 24 horas.

Se demostró hiperpotasemia de 8 mEq/l., que se manejó médicamente; el electrocardiograma no la confirmó; 12 horas después el potasio era de 3 mEq/l. Se manejó la acidosis con solución bicarbonatada, manteniéndose la reserva alcalina por arriba de 20 mEq/l. Se administró furosemida intravenoso, lográndose mantener la diuresis horaria entre 30 y 45 ml., con un balance estricto de líquidos. Con este

tratamiento se logró disminuir la progresión de la retención azoada y desaparecer los requerimientos transfusionales; no presentó nuevas hemoptisis y persistió la hematuria. Un estudio de coagulación el 3/VII resultó con tiempos de protrombina, trombina y tromboplastina parcial, plaquetas, fibrinógeno y lisis de euglobulina normales.

El 4 de julio de 1969 se practicó biopsia renal (fig. 3) en la que se identificaron 14 glomérulos con lesiones de diversos grados, desde los que tenían cambios ligeros hasta los completamente hialinizados; engrosamiento focal o difuso de la membrana basal glomerular, con mínimo o nulo aumento de la celularidad; en la cápsula de Bowman se encontraron numerosas sinequias, con proliferación de las células epiteliales; infiltrado intersticial

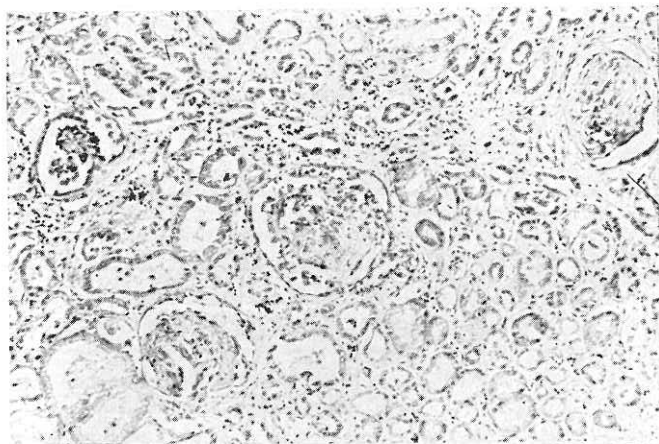


FIG. 3. Glomerulonefritis intra y extracapilar en la biopsia renal.

y edema, escasos eritrocitos y material hialino en los túbulos; se diagnosticó glomerulonefritis intra y extracapilar. Dos días antes de la biopsia renal se había iniciado tratamiento inmunosupresor y seis días antes, la hidrocortisona. La urea y la creatinina habían continuado ascendiendo y los volúmenes urinarios estuvieron alrededor de 800 ml. por 24 horas. El manejo de la insuficiencia renal seguía siendo médico.

El 9 de julio de 1970 el servicio de Angiología del Hospital le practicó autotinjerto venoso de safena en miembro superior derecho formando fístula arteriovenosa de arteria humeral a vena basílica,^{15a} para efectuar hemodiálisis crónica. La cifra de creatinina después de haberse estabilizado comenzaba a descender.

La diuresis persistió hasta en 65 ml. por hora, con hematuria y albuminuria de hasta 8.3 g./l., con excelente funcionamiento de la fístula y cicatrización adecuada. El día 8/VII se inició el estudio de cinética de hierro que resultó con desaparición del 50 por ciento de radioactividad plasmática a los 135 minutos e incorporación eritrocítica de 35 por ciento al 8o. día (fig. 4 a y b).

El 16 de julio de 1969 se le apreció inquieto, excitado, con taquicardia y palidez muy acentuadas, por lo que se sospechó la iniciación de un nuevo cuadro de hemorragia pulmonar, realizándose una cuenta centelleográfica en el pulmón, dando un resultado muy elevado (fig. 5). A las 20.30 horas presentó paro respiratorio que ameritó intubación endotraqueal y respiración

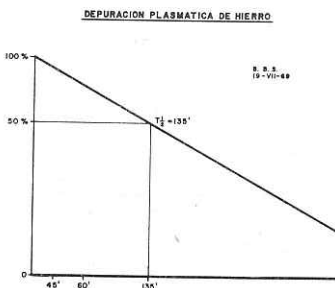


FIG. 4. Cinética de hierro en el presente caso. *Derecha*) depuración plasmática de ^{59}Fe . *Izquierda*) incorporación de ^{59}Fe a eritrocitos.

con presión positiva; en la exploración se demostró abundante sangrado. Presentó paro cardíaco en dos ocasiones, del que se recuperó con el tratamiento habitual. Se administraron dos gramos intravenosos de hidrocortisona, con mejoría importante al cabo de una hora, persistiendo sólo escasos estertores. En el electrocardiograma se encontraron signos de hiperpotasemia, que correspondieron a una determinación de 5 mEq/l.; el hematócrito fue de

19 por ciento y la hemoglobina de 5.4 g. por ciento. Se transfundieron 1 500 ml. de sangre y por observarse anuria se administró furosemina a razón de 640 mg. por ese día. En las siguientes 10 horas presentó paro cardíaco en dos ocasiones y una crisis convulsiva tónicoclónica con recuperación. Se solicitó practicar hemodiálisis, lo que no fue posible por problemas técnicos. A las 10.20 horas presentó nueva hemorragia pulmonar con abundantes estertores diseminados, cuadro que no fue posible controlar con dos gramos más de hidrocortisona intravenosa. Presentó nuevo paro cardiorrespiratorio irreversible y muerte.

Las determinaciones de hierro sérico oscilaron entre 12 y 23 y las de la capacidad de captación entre 136 y 340 gammas por ciento; los reticulocitos entre cero y 2 por ciento, la sedimentación globular entre 12 y 25 mm. Dos urocultivos fueron negativos; 12 investigaciones de bacilos alcohol-resistentes en orina, 6 en expectoración y 2 en medula ósea también fueron negativas;

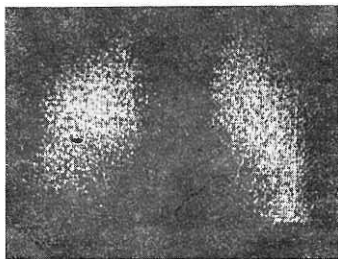


FIG. 5. Gammaografía pulmonar con gran radioactividad en el pulmón derecho, horas antes de aparecer la hemoptisis terminal.

las pruebas de funcionamiento hepático fueron normales en tres ocasiones. Las células LE fueron negativas al igual que la hemólisis ácida, Coombs directo y determinación de isoanticuerpos irregulares antieritrocitos, antileucocitos y antiplaquetas. Una electroforesis de proteína reveló 1.88 g. por ciento de albúminas, y globulinas totales de 3.76 g. por ciento con α_1 : 1.88 g. por ciento, α_2 : 0.19 g. por ciento, β : 0.63 g. por ciento y γ : 1.06 g. por ciento. La inmunoelectroforesis demostró: IgG, 570 mg. por ciento, IgA de 45 mg. por ciento e IgM de 170 mg. por ciento. Dos medulas óseas normales así como la determinación de fosfatasa alcalina en leucocitos. Cariotipo: 46 cromosomas XY.

Autopsia

En la autopsia las alteraciones más importantes se localizaron en los pulmones y los riñones. Los pulmones, de color rojo oscuro, estaban aumentados de tamaño, peso y consistencia; al corte, rezumia abundante sangre que inundaba los bronquios y la tráquea; la superficie de corte exhibía zonas extensas de hemorragia difusa bilateral (fig. 6). Histológicamente se demostró hemorragia intraalveolar con numerosos macrófagos llenos de pigmento hemático y conservación de las paredes alveolares; no existía vasculitis (fig. 7). Los riñones mostraban un fino puntilleo hemorrágico y aspecto congestivo en la superficie exterior; en el corte la medula era de color más oscuro que la corteza y existía delimitación clara entre ambas. Histológica-

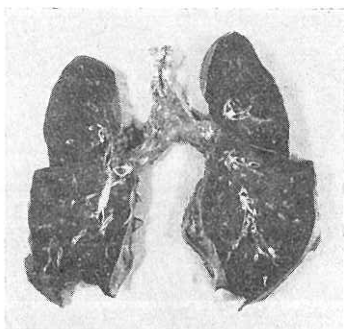


FIG. 6. Superficie de corte de los pulmones con zonas extensas de hemorragia difusa bilateral.

mente se demostró glomerulonefritis intra y extracapilar (fig. 8).

En los cortes histológicos del hígado se demostró, mediante tinciones especiales, un aumento de pigmento férrico en el citoplasma de las células de Kupffer. En la medula ósea existía pigmento férrico en escasa cantidad.

Comentario

A pesar de los diferentes trabajos encaminados a esclarecer la etiopatogenia de este padecimiento,^{1, 2, 9, 16-18} su naturaleza permanece aún desconocida. De las diferentes hipótesis hasta ahora enunciadas,^{1, 2, 4, 9, 16-18} la inmunológica^{2, 9, 16-18} parece ser la más importante, ya que se han demostrado antígenos en los pulmones^{9, 17, 18} y riñones^{9, 16-18} de pacientes con síndrome de Goodpasture, e identificado por anticuerpos con especificidad cruzada contra la membrana basal de esos mis-

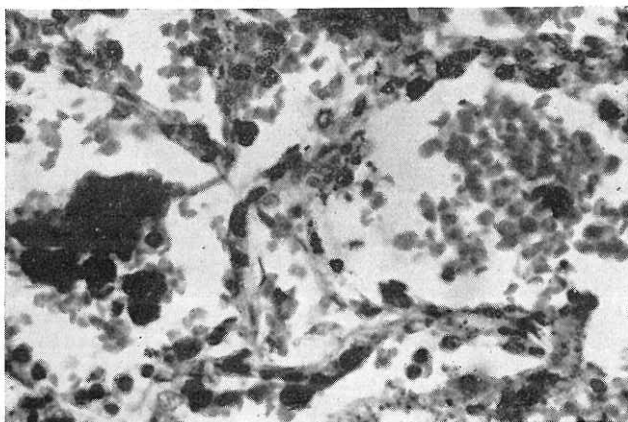


Fig. 7. Hemorragias intraalveolares con numerosos macrófagos llenos de pigmento hemático, conservación de las paredes alveolares y ausencia de vasculitis.

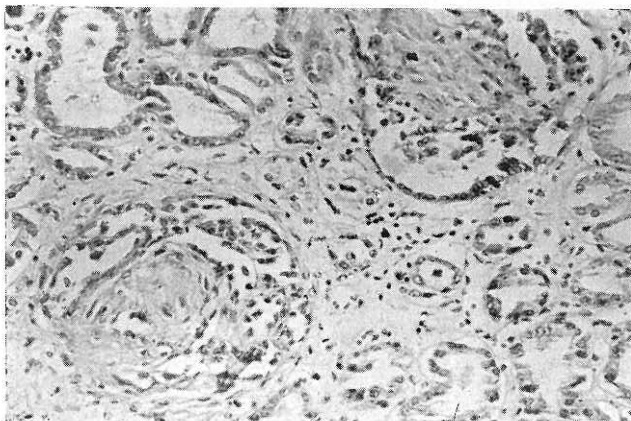


Fig. 8. Estudio de autopsia con lesiones histológicas de glomerulonefritis intra y extracapilar.

TABLA I
PRINCIPALES SINTOMAS Y SIGNOS OBSERVADOS EN EL SÍNDROME DE GOODPASTURE

	Benoit y col. ² 1919 a 1964; 51 casos		Proskey y col. ³ 1964 a 1970; 56 casos		Presente caso	Total 108 casos	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%		Nº de casos	%
<i>Síntomas</i>							
Hemoptisis	51	98	46	82	1	98	91
Hemoptisis como síntoma inicial	49	94	—	—	1	50/52*	96
Disnea	36	69	32	57	—	68	63
Tos	21	40	23	41	1	45	42
Fatiga, debilidad, lasitud, palidez	20	38	29	51	1	50	46
Infección respiratoria de vías aéreas superiores	10	61	11	20	—	21	19
Pérdida de peso	7	13	4	7	1	12	1
Hematuria macroscópica	5	10	7	12	1	13	1
Hematemesis	2	4	2	3	—	4	0.4
<i>Signos</i>							
Palidez	37/41*	90	29	51	1	67/98*	68
Estertores pulmonares	27/49*	55	21	37	1	49/106*	46
Edema inicial	3	6	—	—	—	3/51*	6
Edema terminal	12	23	14	25	1	27	25
Dermatosis	4	8	—	—	—	4/51*	8
Hipertensión arterial	2	4	6/45*	13	—	8/66*	12
Hepatosplenomegalia	1	2	6	10	1	8	7

* No estudiado en todos los casos.

mos órganos en dichos enfermos y no contra la membrana basal de otros tejidos o del pulmón o riñón de pacientes con otras diversas enfermedades.^{9, 18}

La localización de los anticuerpos explica, según algunos autores,^{9, 18} la patogenia de las lesiones glomerulares y hemorrágicas pulmonares características en este síndrome. Sin embargo,

el mecanismo de producción de estos anticuerpos, así como la forma en la que producen las lesiones permanece aún desconocida.

La mayoría de los autores suponen que las lesiones iniciales ocurren en los pulmones y posteriormente en los riñones,^{2, 4} ya que así es la secuencia de aparición de las manifestaciones clí-

nicas de este síndrome, en la mayoría de los casos.^{2, 3, 8} Sin embargo, los informes de otros autores^{8, 11, 14} hacen dudar acerca de tal suposición, porque sugieren que la lesión primaria está en el riñón^{8, 13} basados en la observación de que la hemodiálisis¹¹ y sobre todo, la nefrectomía y el trasplante renal^{8, 14} han sido capaces de disminuir la presentación de las hemorragias pulmonares.

Desde el punto de vista clínico el diagnóstico diferencial puede ser difícil sobre todo en su etapa inicial, porque son varios los padecimientos que

suelen asociarse con hemorragia pulmonar y glomerulonefritis. De éstos los más importantes son la hemosiderosis pulmonar primaria, la neumonitis urémica, la glomerulonefritis aguda con congestión circulatoria o con insuficiencia cardíaca, la neumonía complicada con nefritis, la poliarteritis nudosa y la granulomatosis de Wegener.

Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico puede establecerse con facilidad si se toman en cuenta las diversas características clínicas y de laboratorio que le son propias al síndrome de Goodpasture (tablas I y II).

TABLA II

PRINCIPALES ALTERACIONES DE LABORATORIO OBSERVADAS EN EL SÍNDROME DE GOODPASTURE

<i>Pruebas de laboratorio</i>	<i>Benoit y col.² 1919 a 1964; 51 casos</i>		<i>Proskew y col.³ 1964 a 1970; 56 casos</i>		<i>Presente caso</i>	<i>Total 108 casos</i>	
	<i>Nº de casos</i>	<i>%</i>	<i>Nº de casos</i>	<i>%</i>		<i>Nº de casos</i>	<i>%</i>
<i>Hemoglobina</i>							
Menos de 12 g. %	51	100	54	98	1	106	98
Valor inicial promedio	7.7 g. %		—	—	6.4 g. %	—	—
<i>Leucocitosis: > 10 000/mm³</i>	—	—	22/44*	50	—	22/44*	50
<i>General de orina</i>							
Proteinuria	50/50*	100	47/53*	88	1	98/104*	94
Eritrocituria	45/48*	94	47/52*	90	1	93/101*	93
Leucocituria	17/47*	36	30/42*	71	—	47/89*	53
Cilindros granulosos	26/47*	55	23/41*	56		49/88*	56
<i>Retención azoada</i>							
Inicial ausente	17/42*	40	35/49*	71	1	18/43*	42
Terminal presente	45/45*	100			1	81/95*	85
<i>Infiltrado pulmonar a los rayos X</i>							
	46/48*	96	49/55*	89	1	96/104*	92

* No estudiado en todos los casos.

En relación con el presente caso, el diagnóstico de síndrome de Goodpasture se sospechó, cuando a la historia inicial de hemoptisis, tos, hematuria y anemia intensa, se le agregó la visualización de infiltrados pulmonares parahiliares en la telerradiografía de tórax previamente normal, e hizo su aparición el edema y la retención azoada. Esto se ratificó posteriormente con la biopsia renal compatible (fig. 3).

Por lo demostrado en las tablas I y II, las manifestaciones clínicas y de laboratorio de este caso, son las que se describen clásicamente en el síndrome de Goodpasture, tanto por la edad y sexo del paciente, por la secuencia de su cuadro clínico y por la presencia de anemia hipocrómica y hematuria, como finalmente, por lo fulminante de su evolución, que fue sólo de 55 días, o sea, menos de las 10 semanas que encontraron Benoit y col.,² como duración media en 27 pacientes que murieron de hemorragia pulmonar. Finalmente el diagnóstico quedó plenamente establecido con el estudio de autopsia, en donde se encontraron alteraciones sólo en los pulmones y en los riñones y con las lesiones características visualizadas por el microscopio de luz (fig. 6 a 8), incluyendo la ausencia de vasculitis.

A pesar de lo típico de este caso, se observaron algunas características propias que lo hacen poco común. La más sobresaliente de ellas fue el hecho de haberse podido comprobar inicialmente y en varias dosificaciones de hierro sérico, la ferropenia de la anemia hipocrómica como es lo habitual y que ésta no haya respondido a la adminis-

tración de hierro dextrán intravenoso,^{2, 4, 15} a pesar de haberse administrado antes de que apareciera la retención azoada. Aunque no contamos con ninguna explicación conocida se pueden suponer tres posibilidades: 1) Que la respuesta se hubiera enmascarado por lo repetido de las hemorragias pulmonares asintomáticas y tal vez por algunas hemoptisis, a pesar de la falta de reticulocitos y de reacción normoblástica en la medula ósea. 2) Que la aplicación intravenosa del hierro dextrán en una sola dosis hubiese interferido con la liberación del hierro por el reticuloendotelio.¹⁹ 3) Que sea una característica propia de lo fulminante del síndrome, a través de producir una alteración en el metabolismo del hierro, a similitud de lo observado en otros padecimientos;²⁰ ya que si bien se ha descrito lo contrario, en los pocos casos con síndrome de Goodpasture, en donde se ha analizado la respuesta de la anemia al hierro,^{2, 15} ninguno de ellos ha exhibido una evolución tan aguda como la del presente caso, de menos de dos meses de duración total. En mayor apoyo a esta suposición, se podría agregar otra de sus características, que sería el hecho de no haber respondido al tratamiento con azatioprina y a dosis tan altas de hidrocortisona como 1 a 3 g. por día, por no haber mejorado la nefropatía o haberlo hecho sólo parcial o temporalmente, dado el supuesto descenso de las cifras de creatinina (fig. 1) y del aumento de la diuresis horaria; tal mejoría se ha descrito en algunos casos en los que se han usado dosis menores de corticosteroides.^{4, 18,}

¹⁵ Además, y lo que sería más importante, por no haberse evitado la hemorragia pulmonar que fue la causa inmediata de la muerte, ya que en esto se ha basado precisamente, el supuesto efecto benéfico de los corticosteroides.^{2, 3, 5, 11}

Por otra parte, el resultado de la cinética de hierro demuestra claramente lo anormal de su metabolismo, ya que presenta los parámetros descritos en la anemia aplástica,²¹ tanto por la lentitud en la incorporación del hierro plasmático a los eritrocitos, como por lo típico de las lecturas de radioactividad externa en donde sobresale lo elevado de la radioactividad en hígado.²¹ Igualmente, por la existencia de hierro en la medula ósea y por lo aumentado de su depósito en el hígado, en presencia de una anemia ferropénica rebelde al tratamiento con hierro, que son observaciones totalmente contrarias a lo informado en los casos hasta ahora estudiados con síndrome de Goodpasture.^{2, 15}

Estas alteraciones, aunque aparentemente no explicarían lo refractario de la medula a la administración de hierro, por el hecho de haberlas encontrado 7 semanas después de haberse administrado el hierro intravenoso y, sobre todo, por haber hecho la cinética en la parte terminal del padecimiento con signos claros de insuficiencia renal, podrían por otra parte, ser verdaderamente representativas de la alteración máxima de dicho metabolismo, por haberse hecho precisamente en la etapa de mayor actividad del síndrome, en donde se observó no sólo la

saturación al 100 por ciento de la capacidad libre de fijación de la transferrina previamente aumentada, sino sobre todo, por el mayor secuestro de ⁵⁹Fe en el pulmón derecho, previo a la hemorragia pulmonar fatal, lo que vendría igualmente a apoyar a lo supuesto previamente.

La inefectividad del tratamiento en este caso, a pesar de lo aparentemente precoz de su iniciación, pudo haberse debido a la gravedad propia del caso, ya que la retención azoada se inició tan sólo un mes después de haber aparecido los primeros síntomas, además de las otras características ya mencionadas; o bien, el hecho de haberse iniciado después de la aparición de dicha retención azoada,^{4, 5, 13, 15} o finalmente al haber disminuido, tal vez en forma precoz, la dosis de hidrocortisona.

Los repetidos estudios de coagulación en este caso siempre fueron normales, no demostrando las alteraciones de la coagulación descritos en algunos casos, como son la presencia de trombosis venosas y de anticoagulantes circulantes,¹³ principalmente.

Vale la pena mencionar que por lo informado por algunos autores acerca de una posible relación familiar en este síndrome⁸ y por el antecedente de anemia hipocrómica tratada con hierro en uno de los hermanos del paciente que nos ocupa, se hizo un estudio familiar exhaustivo, tanto a la mamá como a todos los hermanos (un hombre y tres mujeres), buscando principalmente alteraciones pulmonares y renales. Todos los estudios fueron normales, incluyendo al cromosómico y el de cinética

de hierro. En el hermano con probable anemia hipocrómica no se encontró ésta, ni tampoco hipoferremia, pero se demostró una deformación del bulbo duodenal por úlcera péptica antigua, que podría explicar la anemia, en caso de haber existido ésta.

La publicación de este caso, presenta la primera en nuestro país, porque reúne todas las características clínicas e histológicas exigidas por Benoit y col.,² Proskoy y col.³ y Maddock y col.⁸ principalmente. Por la opinión de estos autores se ha excluido a un buen número de casos de la literatura mundial^{22, 25} y nacional²⁶ considerados previamente como síndromes de Goodpasture, especialmente por haberse demostrado vasculitis en la autopsia,^{22, 25} alteración que se considera ajena al síndrome^{2, 3, 8} o porque la evolución no siguió el curso clínico característico²⁶ puntualizado recientemente.^{2, 4, 8}

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Rubén Lisker, Jefe del Departamento de Genética del Instituto Nacional de la Nutrición y al doctor Alfredo Cuarón, Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital General del Centro Médico Nacional, I.M.S.S. por su valiosa cooperación en la elaboración de este trabajo.

REFERENCIAS

- Goodpasture, E. W.: *The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza*. Amer. J. Med. Sc. 158:863, 1919.
- Benoit, F. L., Rulon, D. B., Theil, G. B., Doolan, P. D. y Watten, R. H.: *Goodpasture's syndrome. A clinico-pathologic entity*. Amer. J. Med. 37:424, 1964.
- Proskoy, A. J., Weatherbee, L., Easterling, R. E., Greene, Jr. J. A. y Weller, J. M.: *Goodpasture's syndrome. A report of five cases and review of the literature*. Amer. J. Med. 48:162, 1970.
- Duncan, D. A., Drummond, K. N., Michael, A. F. y Vernier, R. L.: *Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis: report of six cases and study of the renal lesion by the fluorescent antibody technique and electron microscopy*. Ann. Int. Med. 62:920, 1965.
- Fairley, K. F. y Kincaid-Smith, P.: *Goodpasture's syndrome*. Brit. Med. J. 2:1646, 1961.
- Ghose, R. R.: *Goodpasture's syndrome*. Brit. Med. J. 1:262, 1962.
- Randall, R. E. Jr., Glazier, J. S. y Liggett, M.: *Nephritis with lung haemorrhage*. Lancet 1:499, 1963.
- Maddock, Jr. R. K., Stevens, L. E., Reemtsma, K. y Bloomer, H. A.: *Goodpasture's syndrome. Cessation of pulmonary hemorrhage after bilateral nephrectomy*. Ann. Int. Med. 67:1258, 1967.
- Kofler, D., Sandson, J., Carr, R. y Kunkel, H. G.: *Immunologic studies concerning the pulmonary lesions in Goodpasture's syndrome*. Am. J. Path. 54:293, 1969.
- Holman, R. E., Hutt, M. P., Brittain, R. S. y Hammond, A. S.: *Goodpasture's syndrome: treatment failure with azathioprine*. J.A.M.A. 196:31, 1966.
- Freeman, R. M., Vertel, R. M. y Easterling, R. E.: *Goodpasture's syndrome. Prolonged survival with chronic hemodialysis*. Arch. Int. Med. 117:643, 1966.
- Joseph, M.: *Nephritis with lung hemorrhage*. Carta al editor. Lancet 1:1160, 1965.
- Bloom, V. R., Wayen, D. J. y Wrong, O. M.: *Lung purpura and nephritis (Goodpasture's syndrome) complicated by the nephrotic syndrome*. Ann. Int. Med. 63:752, 1965.
- Cleveland, R. J., Lee, H. M., Prout, G. R. y Hume, D. M.: *Preservation of the cadaver kidney for renal homotransplantation in man*. Surg. Gynec. Obstet. 119:1991, 1964.
- Azen, E. A. y Clatanoff, D. V.: *Prolonged survival in Goodpasture's syndrome*. Arch. Int. Med. 114:453, 1964.
- Flores-Izquierdo, G. y Ronces, R.: *Venous autograft for hemodialysis. Operative technique, its systemic effects*. Nephron 8:57, 1971.
- Scheer, R. L. y Grossman, M. A.: *Immune aspects of the glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage*. Ann. Int. Med. 60:1009, 1964.
- Sturgill, B. C. y Westervelt, F. B.: *Immunofluorescence studies in a case of*

- Goodpasture's syndrome*. J.A.M.A. 194: 914, 1965.
18. Beirne, G. J., Octaviano, G. N., Koop, W. U. y Burns, R. O.: *Immunobistology of the lung in Goodpasture's syndrome*. Ann. Int. Med. 69:1207, 1968.
 19. Henderson, P. A. y Hillman, R. S.: *Characteristics of iron dextran utilization in man*. Blood. 34:357, 1969.
 20. Najean, J., Dresch, C. y Ardaillieu, N.: *Trouble de l'utilisation du fer hemoglobinique au cours des maladies de Hodgkin évolutives*. Nouv. Rev. Franc. Hemat. 7:739, 1967.
 21. Pizzuto, J., Sotomayor, M., González-Llaven, J., Chediak, J., Manrique, J. y Cuarón, A.: *Cinética de hierro en pacientes con anemia refractaria*. Rev. Invest. Clin. 4:469, 1969.
 22. Parkin, T. W., Rusted, I. E., Burchell, H. B. y Edwards, J. F.: *Hemorrhagic and interstitial pneumonitis with nephritis*. Amer. J. Med. 18:220, 1955 (casos 1, 4 y 5).
 23. Bruwer, A. J., Kennedy, R. L. J. y Edwards, J. E.: *Recurrent pulmonary hemorrhage with hemosiderosis: So-called idiopathic pulmonary hemosiderosis*. Amer. J. Roëntgen. 76:98, 1956.
 24. Powell, A. H. y Bettez, P. H.: *Goodpasture's syndrome: pulmonary hemosiderosis with glomerulonephritis*. Canad. Med. Ass. J. 90:5, 1964.
 25. Porraath, S.: *Goodpasture's syndrome*. Diseases of Chest. 50:95, 1966.
 26. Peña, J. C. y García-Alonso, H.: *Síndrome de Goodpasture. Hemorragia pulmonar asociada a glomerulonefritis*. Rev. Invest. Clin. 17:35, 1965.
-