

SINDROME PULMON-RIÑÓN

JORGE A. RISSO¹, OCTAVIO MAZZOCCHI¹, JORGE DE ALL² CESAR A. GNOCCHI²¹5ta. Cátedra, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires²Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Otamendi Miroli,

Resumen El síndrome pulmón-riñón se define como una combinación de hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis. La coexistencia de estas dos afecciones clínicas se produce por enfermedades con distintos mecanismos patogénicos. Las vasculitis sistémicas primarias y el síndrome de Goodpasture son las etiologías más frecuentes. El lupus eritematoso sistémico, otras colagenopatías, las vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos negativos y las secundarias a drogas son causas mucho menos comunes. El diagnóstico temprano basado en criterios clínicos, radiológicos, de laboratorio e histológicos, permite iniciar el tratamiento disminuyendo su elevada morbi-mortalidad. La terapéutica se basa en altas dosis de corticoides, inmunosupresores, inhibidores del factor de necrosis tumoral y plasmaféresis.

Palabras clave: síndrome pulmón-riñón, hemorragia alveolar, glomerulonefritis

Abstract *Pulmonary-renal syndrome.* The pulmonary-renal syndrome is defined as a combination of diffuse alveolar hemorrhage and glomerulonephritis. The coexistence of these two clinical conditions is due to diseases with different pathogenic mechanisms. Primary systemic vasculitis and Goodpasture syndrome are the most frequent etiologies. Systemic lupus erythematosus, connective tissue diseases, negative anti neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis and those secondary to drugs are far less common causes. An early diagnosis based on clinical, radiologic, laboratory and histologic criteria enables early treatment, thus diminishing its high morbidity-mortality rate. Therapy is based on high doses of corticosteroids, immunosuppressants, tumor necrosis factor inhibitors and plasmapheresis.

Key words: pulmonary-renal syndrome, alveolar hemorrhage, glomerulonephritis

Definición y clasificación

El síndrome pulmón-riñón (SPR) se caracteriza por la combinación de hemorragia alveolar difusa (HAD) y glomerulonefritis (GN)¹⁻³. Las vasculitis primarias asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y la enfermedad por anticuerpo antimembrana basal glomerular (Ac-AMBG) son las etiologías más comunes³.⁴. Las enfermedades autoinmunes sistémicas, con mayor frecuencia el lupus eritematoso sistémico (LES), las vasculitis ANCA negativos y las asociadas a drogas son otras causas del SPR¹⁻⁵.

Son desórdenes de mal pronóstico y un número significativo de pacientes tienen un rápido deterioro clínico³. La mortalidad del SPR oscila según su etiología entre 25% y 70%⁴⁻⁹. El diagnóstico precoz y el adecuado tratamiento mejoran la función renal y disminuyen la mortalidad.

El objetivo de esta revisión es analizar los distintos tipos de SPR clasificándolos de acuerdo a sus mecanismos patogénicos (Tabla 1) y describir su epidemiología, patogenia, anatomía patológica, diagnóstico y tratamiento.

Epidemiología

Vasculitis sistémicas ANCA positivas: las vasculitis asociadas a ANCA son la causa más frecuente del SPR (60%-70% de los casos)^{1, 3, 4}. Los ANCA son autoanticuerpos predominantemente IgG dirigidos contra constituyentes de gránulos de neutrófilos y lisosomas de monocitos. Son detectados por microscopía de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en neutrófilos humanos fijados en etanol y por el método de ELISA. Incluyen por IFI tres patrones: granular citoplásmico difuso (ANCA-C), perinuclear (ANCA-P) y atípico. El antígeno del ANCA-C es la proteinasa 3 (PR3) y el del ANCA-P es la mieloperoxidasa (MPO). Los ANCA atípicos, habitualmente ANCA-P por IFI, no se asocian con ningún antígeno específico. En algunos pacientes reaccionan frente a lactoferrina, lisozima, catepsina G, elastasa y otros. En pacientes con

Recibido: 8-V-2009

Aceptado: 24-VIII-2009

Dirección postal: Dr. César A. Gnocchi, Azcuénaga 1848 3° Piso, 1128 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4803-5750

e-mail: fgnocchi@sinectis.com.ar

TABLA 1.— Síndrome pulmón-riñón. Clasificación de acuerdo a los mecanismos patogénicos que intervienen

-
- 1) En vasculitis sistémica ANCA positivos
 - a) Granulomatosis de Wegener
 - b) Poliangeítis microscópica
 - c) Síndrome de Churg-Strauss
 - d) Síndrome pulmón- riñón ANCA positivo idiopático
 - 2) Asociado con Ac-AMBG
 - a) Síndrome de Goodpasture
 - 3) En enfermedades autoinmunes sistémicas
 - a) Lupus eritematoso sistémico
 - b) Esclerosis sistémica
 - c) Artritis reumatoidea
 - d) Enfermedad mixta del tejido conectivo
 - e) Polimiositis
 - 4) En vasculitis sistémica ANCA negativos
 - a) Púrpura de Schölein-Henoch
 - b) Crioglobulinemia mixta
 - c) Enfermedad de Behcet
 - 5) En vasculitis ANCA positivos por drogas
 - a) Propiltiouracilo
 - b) D-Penicilamina
 - c) Hidralazina
 - d) Allopurinol
 - e) Sulfasalazina
 - f) Carbimazol
 - g) Fenitoína
 - 6) Asociado con Ac-AMBG y ANCA positivos.
-

cuadro clínico compatible y ANCA positivo por IFI, con anticuerpos anti PR3 o anti MPO por ELISA, la especificidad para vasculitis es del 99%¹⁰⁻¹².

En los pacientes con SPR, la presencia de ANCA positivos no indica una entidad específica pero plantea descartar: granulomatosis de Wegener (GW), poliangeítis microscópica (PAM), síndrome de Churg-Strauss (SCHS) y SPR- ANCA positivos idiopático. La GW es una vasculitis sistémica de arterias medianas y pequeñas y también de arteriolas, vénulas y capilares. La incidencia estimada de la enfermedad oscila entre 4.9 y 10.5 por millón de personas por año. La edad media al tiempo del diagnóstico es de 40 a 55 años, aunque personas de cualquier edad pueden estar afectadas. El compromiso pulmonar se produce aproximadamente en el 90% de los casos, predominantemente en forma de nódulos, y la HAD se observa en alrededor del 10%. La afectación renal en forma de GN necrotizante ocurre aproximadamente en el 80% de los pacientes. Síntomas constitucionales y compromiso de vías aéreas superiores se ven en más del 90% de los casos. Son comunes las lesiones oculares, dermatológicas y del también sistema nervioso¹³⁻¹⁵. La PAM es una vasculitis sistémica de vasos medianos y pequeños. La incidencia estimada de la enfermedad oscila entre 2.6 y 11.6 por millón de personas por año. La edad de comienzo es entre los 50 y 60 años. En esta enfermedad la GN necrotizante

está presente en casi todos los casos. La afectación pulmonar ocurre en el 30% de los pacientes, siendo su forma de presentación más frecuente la HAD. Síntomas constitucionales como fiebre, astenia y pérdida de peso, cutáneos y del sistema nervioso periférico son frecuentes^{13, 16, 17}. El SCHS se caracteriza por la tríada: asma, hipereosinofilia y vasculitis necrotizante de vasos pequeños y medianos. La incidencia estimada de la enfermedad oscila entre 0.5 y 4.2 por millón de personas por año. La edad media de comienzo es de 48 años. Si bien el compromiso pulmonar es muy frecuente, la HAD se observa ocasionalmente. Alrededor del 25% de los pacientes tiene compromiso renal glomerular¹³⁻¹⁸⁻²⁰. El SPR idiopático con ANCA positivos, incluye pacientes con HAD y GN sin otras manifestaciones de vasculitis sistémica^{3, 4}.

Enfermedad por Ac-AMBG: la denominación síndrome de Goodpasture (SGP) introducida por Stanton y Tange en 1958 fue utilizada en casos de HAD, acompañada de insuficiencia renal aguda oligúrica con Ac-AMBG circulantes²¹. El SGP es extremadamente raro, un caso por 1 000 000 de personas por año. Predomina en la segunda a tercera década y en la quinta a sexta década de la vida, con ligera predominancia en varones. La gran mayoría de los enfermos que tienen HAD por SGP son fumadores activos. En el 50% de los casos ocurren simultáneamente HAD y GN, en el 40% presentan GN sin HAD y en el 5% HAD aislada. Síntomas constitucionales son de menor magnitud que en las vasculitis. Alrededor del 20% de los casos de GN rápidamente progresiva son por Ac AMBG²²⁻²⁴.

Enfermedades autoinmunes sistémicas: la HAD es una manifestación rara y grave del LES oscilando su frecuencia entre 2% y 5.4%. En la mayoría de los casos el diagnóstico de LES es previo a la aparición de la hemorragia pulmonar. En los pacientes con HAD, la manifestación extrapulmonar más frecuente es la nefritis lúpica configurando un SPR^{5, 25-27}.

El SPR es una muy rara complicación de la esclerosis sistémica. Aparece en las formas difusas, tardíamente y es de mal pronóstico^{28, 29}. También se han descrito casos de SPR en artritis reumatoidea, enfermedad mixta del tejido conectivo y polimiositis^{30, 31}.

Vasculitis sistémicas ANCA negativos: la púrpura de Schönlein-Henoch se manifiesta clínicamente por púrpura palpable esencialmente universal, artralgias o artritis y dolor abdominal. Es una vasculitis de vasos pequeños exclusivamente. Puede presentarse a cualquier edad aunque es principalmente una enfermedad de niños. El SPR predomina en adultos y es de mal pronóstico³².

La crioglobulinemia mixta puede asociarse a vasculitis sistémica de vasos pequeños y medianos. Presenta púrpura, artritis, hepatitis y neuropatía. El SPR se observa raramente³³.

La enfermedad de Behcet, caracterizada por estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales y uveítis, es una vasculitis de vasos grandes, medianos y pequeños, que puede presentar SPR³⁴.

Vasculitis ANCA positivas asociadas a drogas: propiltiouracilo, metimazol, hidralazina, allopurinol, d-penicilamina, sulfasalazina, fenitoína, son drogas que se pueden asociar con vasculitis de vasos pequeños ANCA positivos, con HAD secundaria a capilaritis y GN proliferativa necrotizante configurando un SPR. El intervalo entre la exposición a la droga y la aparición de los síntomas varía de horas hasta años. Estas vasculitis son muy poco frecuentes y no suelen ser tan graves como las primarias^{35, 36}.

Combinación de Ac- AMBG y ANCA positivos: en pacientes con SGP, una proporción significativa (entre el 10% y el 30%), tienen conjuntamente ANCA positivos. El ANCA-P con especificidad antimieloperoxidasa es el más frecuente ($\geq 75\%$)^{2, 24}. Las vasculitis ANCA positivos pueden preceder, seguir o acompañar a la enfermedad por Ac-AMBG^{37, 38}.

Patogénesis

Patogénesis de las vasculitis ANCA positivas: las vasculitis asociadas a ANCA son desórdenes inmuno-mediados, donde la injuria tisular es consecuencia de un evento inflamatorio inicial seguido de una respuesta inmune altamente específica³⁹. La inducción de las vasculitis asociadas a ANCA es un proceso multifactorial que resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Existe una larga lista de polimorfismos genéticos y un gran número de agentes ambientales (sílice, estafilococo aureus) que han sido asociados a estas vasculitis. Aproximadamente el 90% de los pacientes que desarrollan vasculitis ANCA positivos presentan un cuadro simil gripal previo, sugiriendo que existe un proceso infeccioso activador de neutrófilos y monocitos⁴⁰. El proceso se iniciará con la liberación de citoquinas proinflamatorias y factor de necrosis tumoral α (TNF α). Estas sustancias producen un aumento de las moléculas de adhesión endotelial y activación de neutrófilos con traslocación de los antígenos ANCA de los lisosomas hacia la superficie de la célula. Allí interaccionan los anticuerpos ANCA a través de su porción Fc, causando aumento del número de neutrófilos y mayor adherencia endotelial. La activación de los neutrófilos generada por los ANCA, también aumenta la producción de radicales libres derivados del oxígeno provocando desgranulación neutrofílica. Las enzimas proteolíticas de los gránulos actúan sobre la pared de los vasos y producen finalmente vasculitis^{41, 42}.

Patogénesis de la enfermedad por Ac-AMBG: en esta enfermedad existen anticuerpos circulantes dirigidos contra un antígeno de la membrana basal glomerular, originando una GN⁴³. Los Ac-AMBG (típicamente IgG, pero en algunas oportunidades IgA o IgM) están dirigidos contra el dominio NC1 de la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV. Esta molécula se expresa en mayor medida y con mayor accesibilidad en la membrana basal

del glomérulo renal y de los alvéolos pulmonares, pero también en los túbulos renales, plexos coroideos, capilares retinianos y la membrana de Bruch⁴⁴.

Bajo condiciones normales, el endotelio alveolar (carente de fenestraciones) es una barrera contra los Ac-AMBG. Existen factores que aumentan su permeabilidad al ingreso de los anticuerpos. Estos son: aumento de la presión hidrostática, mayor fracción inspirada de oxígeno, exposición a hidrocarburos, infecciones y el tabaquismo. La enfermedad se desencadena mediante la asociación de estos factores, con susceptibilidad genética del huésped (alelos HLA DR15 o HLA DR4), presentes en más del 80% de los casos^{45, 46}.

La unión antígeno-anticuerpo activa la cascada del complemento y estimula el reclutamiento de células inflamatorias y la actividad de enzimas proteolíticas. Por otra parte, modelos experimentales y estudios clínicos han establecido la importancia del papel de los linfocitos T en el desarrollo de la enfermedad por Ac-AMBG^{47, 48}. La patogénicidad de estos anticuerpos fue demostrada en modelos animales de transferencia pasiva y mediante inmunización con NC1 alfa3 IV, produciendo glomerulonefritis^{49, 50}.

Enfermedades autoinmunes sistémicas: el LES es un prototipo de enfermedad autoinmune inflamatoria caracterizada por la producción de anticuerpos contra componentes del núcleo celular. En el caso de la hemorragia alveolar por LES, el evento patogénico primario es el depósito de inmunocomplejos en la membrana basal de capilares, alvéolos y vasos sanguíneos⁵¹⁻⁵³.

El mecanismo de la GN se basa principalmente en la unión de anticuerpos anti-DNA a porciones de la membrana basal glomerular. Esta unión antígeno-anticuerpo inicia una respuesta inflamatoria local con activación del complemento, favoreciendo el depósito de inmunocomplejos⁵⁴.

El SPR que se desarrolla en pacientes con esclerodermia puede ser categorizado fisiopatológicamente como vasculitis de pequeño vaso ANCA-P positivo o negativo y SGP-símil inducido por D-penicilamina. En estos casos los mecanismos patogénicos son similares a los de las vasculitis primarias y de la enfermedad por Ac-AMBG respectivamente^{29, 55, 56}.

En la artritis reumatoidea, enfermedad mixta del tejido conectivo y polimiositis, se demuestran inmunocomplejos asociados a HAD y GN^{30, 31, 57, 58}.

Patogénesis de las vasculitis ANCA negativas: en la púrpura de Schonlein-Henoch existen desencadenantes como factores ambientales, infecciones, drogas y neoplasias⁵⁹. Su patogénesis está mediada por el depósito de inmunocomplejos caracterizados por la presencia de IgA polimérica (IgA1)⁶⁰.

La crioglobulinemia mixta resulta generalmente de estados de inflamación crónica asociados a infección por virus de la hepatitis C en la mayoría de los pacientes. Estos generan un estímulo de clones de células B au-

mentando la producción de crioglobulinas. La sobreproducción de estas moléculas ocasiona la formación de inmunocomplejos que sobrepasan la capacidad del sistema reticuloendotelial⁶¹.

En la patogénesis de la enfermedad de Behcet existe una predisposición genética (HLA-B51) asociada a un desencadenante ambiental o infeccioso⁶². El mecanismo de la lesión es el depósito de inmunocomplejos (IgG, C3 y C4) con capilaritis pulmonar y GN⁵⁹.

Patogénesis de las vasculitis ANCA positivos asociadas a drogas: las drogas son una de las causas potencialmente reversibles de vasculitis ANCA positivos⁶³. Las más frecuentemente implicadas en la patogénesis del síndrome son el propiltiouracilo y la hidralazina. Los ANCA son detectados en el 20% de los pacientes que reciben propiltiouracilo, pero sólo una minoría de ellos desarrollan manifestaciones de vasculitis sistémica³⁶. Si bien algunos autores han propuesto la posibilidad de que exista reactividad cruzada entre epitopes de peroxidasa tiroidea y MPO, esto no ha podido ser demostrado en estudios posteriores⁶⁴. Se ha sugerido también que algunas drogas podrían inducir apoptosis de neutrófilos que producirían traslocación de antígenos ANCA a la superficie celular⁶⁵.

En los pacientes con ambos anticuerpos positivos (Ac-AMBG y ANCA) los hallazgos clínicos e histológicos sugieren que los ANCA producirían un insulto inicial en la membrana basal renal y alveolar, induciendo la formación de Ac-AMBG^{37, 38}.

Anatomía patológica

La HAD tiene tres tipos histológicos diferentes, según la naturaleza de la injuria vascular: *capilaritis pulmonar*, *hemorragia alveolar blanda* y *daño alveolar difuso*.

Los hallazgos histológicos clásicos de la capilaritis pulmonar fueron descritos por Mark y Ramírez⁵⁹ e incluyen: 1) eritrocitos y/o hemosiderina intersticial 2) necrosis fibrinoide de las paredes capilares 3) trombos de fibrina en capilares septales 4) neutrófilos y polvo nuclear en el intersticio y en espacios alveolares adyacentes 5) coágulos de fibrina en septos. Por microscopía óptica, en la capilaritis pulmonar la lesión predominante es la vasculitis de vasos pequeños con compromiso de capilares, arteriolas y vénulas del intersticio alveolar. Existe infiltración de los septos alveolares por neutrófilos con necrosis fibrinoide de las paredes vasculares acompañada de isquemia. Pueden hallarse también eosinófilos y/o monocitos. La infiltración intensa de las paredes capilares produce una capilaritis necrotizante, permitiendo a los hematíes atravesar la membrana basal incompetente y ocupar el intersticio y el espacio alveolar. Muchos neutrófilos tienen leucocitoclastia o fragmentación, se acumulan dentro del parénquima pulmonar y el espacio intersticial se ensancha. En casos agudos los eritrocitos llenan los alvéolos, mientras que en los más cró-

nicos existen depósitos de hemosiderina dentro de los macrófagos y en el intersticio. La capilaritis es un hallazgo histológico frecuente en la HAD, es una forma de injuria pulmonar y no corresponde a una entidad específica. La capilaritis y la venulitis con arteriolitis pueden presentarse juntas o no^{59, 66}.

La *hemorragia alveolar blanda* se caracteriza por la presencia de sangre en los espacios alveolares sin inflamación ni destrucción de los capilares, vénulas y arteriolas del intersticio pulmonar.

El *daño alveolar difuso* tiene como característica edema de los septos alveolares con mínima inflamación, congestión capilar septal alveolar, microtrombosis de vasos pequeños y formación de membranas hialinas en los espacios alveolares.

En las HAD por vasculitis asociadas a ANCA, la capilaritis pulmonar es muy frecuente. No todas las biopsias demuestran este patrón histológico, probablemente por presentarse en parches o ser realizadas luego del tratamiento inmunosupresor. La biopsia pulmonar con capilaritis y ANCA positivos no siempre diferencia claramente las distintas vasculitis primarias. En la GW se puede observar necrosis parenquimatosa que toma la forma de microabscesos y ocasionalmente inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas, que la diferencia de la PAM. En el SCHS los infiltrados inflamatorios pueden ser eosinofílicos con granulomas necrotizantes extravasculares. En todas, con la IFI raramente se observan depósitos inmunológicos en capilares, vénulas y arteriolas (vasculitis pauciinmune)^{67, 68}.

Las lesiones histológicas renales de las vasculitis sistémicas ANCA positivos se caracterizan por GN focal o difusa, con áreas de necrosis fibrinoide segmentaria. La proliferación extracapilar con formación de semilunas acompaña a la afectación glomerular casi constantemente. Otros hallazgos comunes son los infiltrados intersticiales de células inflamatorias mixtas, usualmente linfocitos, monocitos y plasmocitos. Los cambios tubulares consisten en vacuolización y atrofia. Las vasculitis de vasos renales medianos y pequeños se observan en pocos casos. El diagnóstico diferencial histológico renal de las distintas vasculitis primarias, al igual que en el pulmón, no siempre es posible. En la PAM las lesiones glomerulares suelen tener el mismo estadio evolutivo y los granulomas están ausentes. La presencia de estos últimos, escasamente encontrados, es un hallazgo histológico de la GW. En algunos pacientes con SCHS se observan granulomas e infiltrados eosinofílicos⁶⁹.

Las GN asociadas a vasculitis primarias son siempre por definición pauciinmunes⁷⁰. El porcentaje de glomérulos normales observados en la histología renal y las lesiones tubulointersticiales agudas y crónicas predicen el pronóstico de la función renal⁷¹. En los pacientes con GN asociadas a ANCA-PR3, las biopsias renales se realizan más precozmente y predominan lesiones focales y

activas. En aquellos con ANCA-MPO la histología se suele obtener más tardíamente y las lesiones predominantes son escleróticas, crónicas y difusas⁷².

En el SGP la hemorragia pulmonar blanda es el tipo histológico encontrado con mayor frecuencia. La capilaritis, habitualmente focal, se observa en menos casos. El depósito lineal de IgG en la membrana basal alveolar se demuestra independientemente del hallazgo histológico²⁴.

La histología renal en pacientes con SGP, en la mayoría de los casos demuestra GN necrotizante con proliferación extracapilar. Los glomérulos tienen disrupción de la membrana basal glomerular, extravasación de fibrina y semilunas celulares. El grado de recuperación de la función renal va a estar en relación con el porcentaje de glomérulos con semilunas y con los niveles de creatinina plasmática^{73, 74}. En una serie de 80 casos con biopsia renal por IFI se demostró que el hallazgo definitivo de GN en enfermedad por Ac-AMBG es el depósito lineal de IgG en la membrana basal glomerular, aunque ocurren frecuentemente depósitos de otras moléculas. Estas, en orden de frecuencia son: complemento C3, C1q, combinación de IgM y C3 e IgA⁷⁵. La nefropatía diabética y la GN fibrilar son dos desórdenes en los cuales pueden observarse depósitos lineales de IgG en los glomérulos.

En los trabajos de series de casos publicados, la histología pulmonar de los pacientes con LES y HAD son: hemorragia pulmonar blanda, capilaritis semejante a las de las vasculitis sistémicas y daño alveolar difuso^{5, 25-27}. La hemorragia alveolar blanda es la más frecuentemente hallada. En estos casos se observan lesiones vasculares no inflamatorias (vasculopatía lúpica), similares a las encontradas en la microangiopatía renal y del sistema nervioso central^{26, 27, 76}. Las HAD con capilaritis pulmonar o daño alveolar difuso son menos frecuentes^{5, 27, 77}. La nefritis asociada a HAD es clase III o IV. El depósito de inmunocomplejos IgG, IgM, IgA, C4, C1q y C3 de tipo granular en las paredes vasculares alveolares, en los capilares glomerulares y en los vasos renales es frecuente, pero no siempre presente^{5, 25-27}.

En la esclerosis sistémica el SPR puede presentarse como vasculitis de vasos pequeños con capilaritis pulmonar y GN necrotizante de tipo pauciinmune o SGP-símil con hemorragia alveolar blanda y GN^{28, 29}. Existe una forma de compromiso pulmonar y renal por microangiopatía trombótica que no configura un SPR. En la artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo y polimiositis con SPR se describe capilaritis pulmonar y GN con depósitos granulares de inmunocomplejos^{12, 30}.

En las vasculitis ANCA negativos con SRP, la púrpura de Schonlein-Henoch tiene lesiones pulmonares de vasculitis de vasos pequeños y capilaritis asociadas a GN, ambas con depósitos de inmunocomplejos granulares conteniendo IgA. La histología renal varía desde GN mesangial proliferativa focal a GN con proliferación extracapilar^{32, 78}.

Estudios con IFI en biopsias de pulmón y riñón en pacientes con síndrome de Behcet con capilaritis pulmonar y GN revelan depósitos de inmunocomplejos granulares en paredes de vénulas y capilares de IgG, C3, C4 y fibrinógeno^{34, 79}.

En la crioglobulinemia mixta con HAD se observa inflamación vascular de vasos pequeños pulmonares asociados con crioglobulinas en suero. La GN membranoproliferativa tipo I es el patrón histológico más frecuentemente observado. La IFI demuestra depósitos granulares de crioglobulinas, inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares⁸⁰.

La HAD producida por drogas como propiltiouracilo, difenilhidantoína, ácido transretinoico, hidralazina y carbamazol histológicamente se caracteriza por vasculitis de vasos pequeños con capilaritis pulmonar, indistinguible de los cambios histológicos de las vasculitis primarias sistémicas ANCA positivos. En los casos con SRP se asocian con GN focal y segmentaria necrotizante^{36, 63}.

Diagnóstico

El diagnóstico de SPR se basa en la identificación de hallazgos clínicos, radiológicos, de laboratorio e histológicos. Este último, si bien es el método diagnóstico de certeza, en ocasiones, sobre todo en pacientes graves, es de difícil realización. Los síntomas pueden depender de la enfermedad propiamente dicha, de las complicaciones infecciosas secundarias a la inmunosupresión o funcionales por lesiones de órganos. La presentación clínica pulmonar es generalmente aguda o subaguda. Existen casos poco frecuentes de curso crónico con más de un año de evolución. El 50% de las HAD se presentan con insuficiencia respiratoria requiriendo ventilación mecánica. En series de casos, la duración media desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2.9 meses¹. Los síntomas más frecuentes son disnea, tos y fiebre de bajo grado. La hemoptisis es la manifestación clínica más común en la HAD, presentándose en el 65% al 70% de los casos. La presencia de infiltrados pulmonares bilaterales y difusos con anemia aguda (hallazgo constante) sugiere fuertemente HAD^{3, 5, 20, 59, 81, 82}.

Cuando el cuadro clínico se presenta con fiebre e infiltrados, sin enfermedad previa y sin hemoptisis, se plantea el diagnóstico diferencial con neumonía aguda de la comunidad.

La manifestación clínica renal del SRP puede expresarse como hematuria glomerular asintomática con función renal normal, síndrome nefrítico o GN rápidamente evolutiva con insuficiencia renal aguda grave. El síndrome nefrítico-nefrótico es poco frecuente, siendo un factor de riesgo de HAD en el LES²⁵.

El *examen físico* cardiopulmonar es variable dependiendo de si el paciente está estable o tiene insuficiencia

respiratoria. En la auscultación pulmonar frecuentemente se escuchan estertores crepitantes bilaterales. La presencia de artritis, sinovitis, inflamación ocular, sinusitis, púrpura, neuropatía periférica, son síntomas y signos que se observan en el SRP y orientan su etiología.

Las alteraciones en el volumen urinario (oliguria, anuria), edema e hipertensión arterial sugieren enfermedad renal.

Estudios de imágenes: en la radiografía de tórax (Rx Tx) el hallazgo más frecuente es el de ocupación alveolar bilateral difusa, con broncograma aéreo, afectando predominantemente ambas bases pulmonares, respetando vértices y ángulos costo-frénicos. Ocasionalmente los infiltrados son unilaterales y en pocos pacientes la Rx Tx es normal. La tomografía computada (TC) de tórax muestra áreas de consolidación alveolar y zonas en vidrio esmerilado. Estas opacidades suelen aparecer agudamente y cambian de lugar, extensión y densidad en escaso tiempo. Disminuyen rápidamente y desaparecen sin consecuencias. La HAD debe diferenciarse, con la TC de tórax, de otras causas de opacidades alveolares como edema cardiogénico, no cardiogénico y afecciones inflamatorias o infecciosas. La resolución radiológica cuando cesa la hemorragia, ocurre en 3-4 días. En pacientes con episodios recurrentes de HAD la TC de tórax puede tener un modelo reticular con engrosamiento septal⁸³.

Laboratorio: la presencia de eritrosedimentación y proteína C reactiva (PCR) elevadas son indicadores de inflamación activa, con muy alta sensibilidad. Pueden ser útiles en el seguimiento clínico-terapéutico. En la patogenia de la anemia interviene la hemorragia alveolar aguda, un componente inflamatorio, ferropenia en casos crónicos y la insuficiencia renal cuando está presente. Los leucocitos y plaquetas se encuentran habitualmente elevados en las vasculitis y descendidos en el LES. El estudio de gases en sangre objetiva si el paciente tiene o no insuficiencia respiratoria, su gravedad y determina la terapia correspondiente. La función renal se investigará rápidamente. El examen microscópico de la orina, realizado por un experto, es de fundamental importancia para el diagnóstico de glomerulonefritis (glóbulos rojos dismórficos, acantocitos, cilindros hemáticos, y proteinuria). La proteinuria en orina de 24 horas determina su grado y es útil para el seguimiento clínico-terapéutico.

El diagnóstico diferencial inicial del SRP con neumonía y/o sepsis es difícil. Los cultivos de esputo, del lavado broncoalveolar, orina y hemocultivos se solicitan rutinariamente y el tratamiento antibiótico se inicia mientras se esperan los resultados microbiológicos.

Estudios funcionales: la difusión de monóxido de carbono es alta en casos agudos de hemorragia pulmonar. Un aumento mayor al 30% del basal o $\geq 130\%$ del predicho es fuertemente sugestivo de HAD y es útil para monitorizar su evolución. Este estudio habitualmente es de muy difícil realización debido a la inestabilidad y estado de los enfermos^{4, 5, 26}.

Broncoscopia: el lavado broncoalveolar es considerado el método de elección para el diagnóstico de HAD. Si las alícuotas seriadas del líquido del lavado muestran un retorno con mayor hemorragia al final, el diagnóstico es inequívoco. Además, sirve para descartar lesión de la vía aérea e infección pulmonar. Cuando la hemorragia es reciente el lavado contiene abundantes macrófagos cargados con hemosiderina. La ausencia de estos últimos con clínica pulmonar activa excluye la HAD^{59, 81, 82}

Investigación de la etiología: en los pacientes con SPR los ANCA siempre serán determinados inicialmente (Tabla 2). En los pacientes con SPR con o sin otras manifestaciones sistémicas y ANCA-C positivos con anticuerpos anti PR3, la sensibilidad para el diagnóstico de GW es del 75 al 90%^{4, 12, 15}. Alrededor del 15 al 25% de los pacientes con PAM o SCHS tienen ANCA anti PR3 positivos^{4, 12, 15}. Los ANCA-P no tienen alta sensibilidad ni especificidad para vasculitis primarias.

Los ANCA-P con anticuerpos dirigidos contra otros antígenos no MPO, se observan en vasculitis asociadas a drogas, colagenopatías, infecciones, enfermedades inflamatorias, enfermedades hepatobiliares y cáncer¹². El ANCA dirigido contra MPO es observado entre el 56 y el 87% de pacientes con PAM, 35 al 50% de pacientes con SCHS y entre el 5 y el 20% de pacientes con GW^{12, 15}. La distinción entre GW, PAM y SPR-ANCA positivos idiopático es difícil aun con la histología. Debido a que el tratamiento es similar, el diagnóstico de SPR por vasculitis sistémica primaria ANCA positivos (tipo anti P3R o anti MPO) es suficiente para iniciarlo. El SCHS es una entidad clínica más frecuentemente reconocible que las otras vasculitis sistémicas primarias debido a la presencia constante de asma e hipereosinofilia en sangre y tejidos¹⁸⁻²⁰. Aproximadamente el 10% de pacientes con GW o PAM no tienen ANCA positivos, por lo que su negatividad no descarta completamente estas enfermedades^{2, 12}.

Los Ac-AMBG por método de ELISA también se solicitan inicialmente de rutina en el SPR. El SGP es la segunda etiología en frecuencia y por la presencia de casos con ambos anticuerpos positivos (Ac-AMBG y ANCA). Los Ac-AMBG séricos tienen una sensibilidad entre el 64% y el 100% en el SGP dependiendo de las series de casos descritos^{3, 24, 43}.

Los pacientes con LES habitualmente tienen diagnóstico previo de la enfermedad y el compromiso pulmonar y renal simultáneo obliga a considerar el diagnóstico de SPR. La HAD puede ser la primera manifestación de la enfermedad en alrededor del 10% de los casos⁵. Cursan con anticuerpos antinucleares positivos, anticuerpos anti-DNA en títulos altos y fracciones C3 y C4 disminuidas^{25, 26}.

El síndrome antifosfolípido es raramente causa de HAD por microtrombosis con o sin capilaritis, y los anticuerpos deben determinarse para descartar su papel patogénico, sobre todo en pacientes con LES²⁶. El SPR ha sido descrito en el contexto del síndrome antifosfolípido ca-

TABLA 2.– Exámenes de laboratorio para la investigación etiológica del síndrome pulmón-riñón

– Anticuerpo anti citoplasma de neutrófilos por IFI y ELISA
– Anticuerpo anti membrana basal glomerular por IFI y ELISA
– Anticuerpo antinuclear
– Anticuerpo anti DNA
– Complemento total
– Fracciones C3, C4
– Anticuerpos antifosfolípidos
– Dosaje de crioglobulinas
– Anticuerpo anti <i>sclero 70</i>
– Anticuerpo anticentrómero
– Anticuerpos anti Ro y anti La
– Serología para hepatitis virus C

tastrófico. En éste, el compromiso renal no es producido por GN sino por trombosis de vasos pequeños y grandes por lo que no configura un verdadero SPR³.

Las crioglobulinas también serán determinadas en los pacientes con SPR y en caso de ser positivas debe investigarse el virus de la hepatitis C.

En los pacientes con esclerosis sistémica difusa con compromiso pulmonar y renal, el verdadero SPR comienza tardíamente. El diagnóstico de esclerodermia ya ha sido establecido y los signos clínicos suelen ser evidentes. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la crisis renal esclerodérmica asociada a patología pulmonar. El SPR suele cursar con HAD, presión arterial normal, sedimento urinario que muestra compromiso glomerular y recuento de plaquetas normal. Los anticuerpos anti scl-70 son positivos en el 35% de los casos y los ANCA del tipo P pueden ser positivos o negativos⁵⁶.

Si en el examen clínico se encuentran síntomas y/o signos de artritis reumatoidea, enfermedad mixta del tejido conectivo o polimiositis deben solicitarse los exámenes serológicos correspondientes.

En los pacientes que ingieren drogas capaces de ocasionar SPR, los ANCA son frecuentemente de tipo P y en títulos altos. Con el método de ELISA los anticuerpos son anti MPO, aunque también pueden ser anti elastasa o anti lactoferrina. Un pequeño número son anti PR^{35,36}.

La biopsia pulmonar confirma el diagnóstico y determina el tipo histológico por microscopía óptica. En segundo lugar, con microscopio de IFLI, determina su mecanismo patogénico. La biopsia por videotoracoscopia permite un estudio morfológico e inmunológico completo aunque su realización es difícil por la gravedad del cuadro clínico. Debido a que la broncoscopia con lavado broncoalveolar es utilizada en todos los casos sospechosos de HAD, la biopsia transbronquial con IFI, a pesar de su baja sensibilidad debería realizarse conjuntamente⁵.

18, 25, 28, 59, 72, 81, 82

En el SPR, la biopsia renal realizada por vía percutánea, es la inicialmente recomendada, por su es-

casa invasividad. El estudio por IFI determina la patogenia de la lesión renal, que habitualmente coincide con la de la lesión pulmonar^{2, 4, 75, 76, 77, 79}.

El diagnóstico de certeza en el SPR es histológico y debería intentarse siempre ya que el tratamiento es a largo plazo y con medicación potencialmente tóxica.

Alrededor del 25% de los pacientes tratados tienen efectos adversos graves.

Si la biopsia no puede ser obtenida inmediatamente, debe comenzarse con la terapia y realizarla lo antes posible una vez que el paciente se estabilice clínicamente.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es disminuir la mortalidad por HAD e intentar impedir la pérdida irreversible de la función renal. Comprende una primera etapa de inducción con mayor inmunosupresión para controlar la enfermedad activa, seguida por una segunda etapa con menor inmunosupresión para mantener la remisión y minimizar los efectos adversos. En los pacientes con SPR por vasculitis asociadas a ANCA el inicio del tratamiento debe ser precoz frecuentemente aún antes de la confirmación histológica. Es importante diferenciar los pacientes que presentan una forma grave de la enfermedad. Según el EUVAS (European Vasculitis Study Group) pertenecen a este grupo los que tienen creatinina superior a 5.7 mg/dl, hemorragia alveolar difusa y/o compromiso orgánico que amenaza la vida⁸⁴. El tratamiento inicial consiste en administrar metilprednisolona endovenosa 1000 mg/día durante 3 a 5 días, continuar con meprednisona vía oral 1 mg/kg/día durante el primer mes y luego disminución progresiva de la dosis en los tres a cuatro meses siguientes. Los corticoides deben asociarse con inmunosupresores, siendo la ciclofosfamida la droga de elección. La dosis recomendada es de 0.5-1 gr/m²sc, administrada mensualmente en pulsos endovenosos o de 1-2 mg/kg/día por vía oral. La utilización de ciclofosfamida está avalada por un estudio que analizó el tratamiento y pronóstico de 158 pacientes con formas generalizadas de GW. El tratamiento consistió en prednisona por 6-9 meses asociada con ciclofosfamida 1 año por vía oral. Se concluyó que el curso de la GW mejoró significativamente con este tratamiento a pesar de la morbilidad y recaídas frecuentes⁸⁵. La dosis de ciclofosfamida debe ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal severa. Cuando se administra por vía IV se recomiendan 500 mg/m²sc y cuando se utiliza la vía oral la dosis se reduce a la mitad. Los pacientes que requieren hemodiálisis deben recibir un suplemento de la mitad de la dosis por vía oral, posterior a la diálisis. Se debe mantener un recuento de leucocitos superior a 4 000/mm³ y continuar con profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol para *Pneumocystis jirovecii* luego de suspender la ciclofosfamida hasta tener un recuento de linfocitos CD4 mayor a 250/mm³^{86, 87}.

Para evaluar la forma de administración de ciclofosfamida, se realizó un meta-análisis con 3 estudios controlados (143 pacientes) y 11 estudios no aleatorizados (202 pacientes). Compararon pulsos endovenosos, con la vía oral, evaluando remisión, recaídas y efectos tóxicos. Los pulsos endovenosos son menos tóxicos e igual de eficaces en inducir remisión que la vía oral, posiblemente con mayor frecuencia de recaídas. Un estudio prospectivo, aleatorizado, con gran número de enfermos, es necesario para definir claramente la diferencia entre pulsos i.v. y tratamiento por vía oral con ciclofosfamida⁸⁸. El estudio CYCAZAREM (*Cyclophosphamide versus Azathioprine as Remission Maintenance Therapy for ANCA-Associated Vasculitis*) evaluó la utilidad de la azatioprina, como droga de mantenimiento de la remisión en GW y PAM. En 155 pacientes con formas generalizadas y creatinina menor a 5 mg/dl se realizó inducción con ciclofosfamida y corticoides y luego se los distribuyó en forma aleatorizada para recibir ciclofosfamida o azatioprina por un año. Se logró la remisión en un 93 % de los pacientes y no hubo diferencias significativas de recaídas en ambos grupos. Se concluyó que luego de un período de inducción de 3 a 6 meses con corticoides y ciclofosfamida, la utilización de azatioprina es tan efectiva como la ciclofosfamida para mantener la remisión en las vasculitis de vasos pequeños asociadas a ANCA⁸⁹. La HAD es la complicación más severa de estas vasculitis y la causa más frecuente de muerte. En estos casos la terapia inmunosupresora sola podría no ser efectiva y al igual que en los casos con insuficiencia renal severa se recomienda la implementación de recambio plasmático durante la primera semana, intentando conseguir una mayor probabilidad de supervivencia y de recuperación renal. La rápida remoción de los ANCA junto con otros mediadores inflamatorios, como citoquinas, complemento, factores de la cascada de coagulación, moléculas de adhesión endotelial y enzimas de neutrófilos, podría ser el mecanismo de la respuesta terapéutica. En 1990 el *Canadian Apheresis Study Group* realizó un estudio multicéntrico en pacientes con GN rápidamente progresiva idiopática, pero no hubo diferencias en el resultado⁹⁰. Más recientemente Guillevin analizó dos ensayos previos en pacientes con GN que fueron reclasificados como PAM y tampoco encontró diferencias significativas entre los pacientes tratados o no con plasmaféresis. En el grupo tratado la supervivencia fue mayor⁹¹. El recambio plasmático en los pacientes con formas leves o moderadas de compromiso renal es cuestionable; podría tener un papel importante en las formas severas con valores de creatinina muy elevadas y necesidad de diálisis. Varios estudios pequeños no controlados mostraron una recuperación renal entre 67-100% cuando fueron tratados. Es posible que el beneficio de la misma no pueda ser sostenido en ausencia de tratamiento asociado con inmunosupresores. La metilprednisolona IV ha sido usa-

da como terapia adyuvante a la inmunosupresión convencional en vasculitis asociadas a ANCA con variados resultados. Dos estudios no controlados mostraron su beneficio. La plasmaféresis presentó como desventaja el costo, la necesidad de usar albúmina, las reacciones alérgicas y la transmisión de infecciones. La metilprednisolona, las infecciones. Muchos pacientes recibieron ambas terapias, dificultando la interpretación de los resultados. Un ensayo controlado randomizado coordinado por el EUVAS trató de resolver esta cuestión. El *European Mepex*⁹² comparó metilprednisolona con plasmaféresis como terapia adicional de las glomerulonefritis severas asociadas a ANCA y mostró beneficio a los tres meses con el recambio plasmático en las vasculitis renales severas. Este tratamiento incrementa la recuperación renal en los pacientes con vasculitis sistémicas asociadas a ANCA, con insuficiencia renal, comparada con metilprednisolona IV. La supervivencia y los efectos adversos severos fueron similares en ambos grupos. Falk y col. han comunicado, en un estudio observacional, que el recambio plasmático reduce en un 50% la mortalidad en pacientes con vasculitis de pequeños vasos ANCA positivos y HAD⁹³. Gallaher trató 12 de 14 pacientes con SPR con recambio plasmático, utilizando un promedio de 6.1 plasmaféresis por paciente, presentando solo una muerte por vasculitis activa¹. Klemmer comunicó un estudio retrospectivo no controlado que incluía 20 pacientes con vasculitis de vasos pequeños asociada a ANCA y HAD. La hemorragia alveolar resolvió en todos los casos con 6.4 recambios plasmáticos por paciente⁹⁴. El estudio japonés de GN rápidamente progresiva evidenció que el recambio plasmático fue realizado en el 26.6% de los pacientes con SPR resultando en pobre pronóstico⁹⁵. En estos dos últimos estudios mencionados se incluyeron muy pocos pacientes con GW. La utilidad del recambio plasmático ha sido sustentada por pocos estudios no controlados, por lo tanto el protocolo de tratamiento, la modalidad de recambio plasmático, la duración y los fluidos utilizados (albúmina o plasma fresco congelado) deben aún ser determinados. Las indicaciones actuales para utilizar recambio plasmático en pacientes con vasculitis de pequeños vasos son: a) pacientes con anti MBG y ANCA asociados, b) HAD que no responde rápidamente a altas dosis de corticoides y ciclofosfamida, y c) compromiso renal severo desde el inicio.

Se han utilizado nuevos agentes en el tratamiento de las vasculitis, ya sea en formas severas refractarias o con múltiples recaídas, o para disminuir los efectos adversos de la terapia citotóxica. El etanercept, inhibidor del TNF α no fue efectivo en lograr y mantener la remisión de la enfermedad y no aumentó el efecto de la terapia habitual. Seis pacientes que recibieron etanercept más ciclofosfamida desarrollaron tumores sólidos y veinte pacientes, distribuidos en ambos grupos, tuvieron trombosis venosa profunda⁹⁶.

El infliximab, otro inhibidor del TNF α , fue efectivo en inducir remisión en el 88% de los pacientes con vasculitis sistémicas asociadas a ANCA, con una elevada tasa de infección (21%) y de recaídas (20%)⁹⁷. El micofenolato mofetil suprime los linfocitos B y T y la leflunomida produce supresión de los linfocitos T; ambos mostraron buena respuesta al tratamiento pero con elevada tasa de recaídas. El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 utilizado en el tratamiento de muchas enfermedades autoinmunes. Demostró ser efectivo y bien tolerado y debe considerarse en las vasculitis con formas severas que no responden al tratamiento o en los pacientes en los que el tratamiento citotóxico tiene elevada morbilidad⁹⁸.

Hoy, aproximadamente el 75 a 95% de los pacientes con SGP tratados con corticoides, ciclofosfamida y recambio plasmático están vivos al año, pero sólo un 40% tiene función renal independiente de diálisis en ese mismo período de tiempo. Varias comunicaciones de pacientes con esta enfermedad indican escasa o nula recuperación renal en los que tienen creatinina mayor a 5.7 mg/dl. La recurrencia de glomerulonefritis o de hemorragia alveolar son infrecuentes luego de la remisión, pero pueden ocurrir exacerbaciones durante la fase inicial en presencia de anticuerpos circulantes.

Un trabajo retrospectivo⁹⁹ analizó los resultados a largo plazo de 71 pacientes con enfermedad grave por Ac-AMBG. Se evaluó tanto la supervivencia renal, como la del paciente y todos recibieron tratamiento con corticoides, ciclofosfamida y recambio plasmático. Los que presentaban creatinina menor a 5.7 mg/dl tuvieron una supervivencia de 100% y recuperación de la función renal de 95% al año y 84% y 74% en el largo plazo respectivamente. En los que tenían creatinina mayor a 5.7 mg/dl pero no requirieron diálisis, la supervivencia de los pacientes y renal fue 83% y 82% al año y 62% y 69% en el seguimiento respectivamente. Aquellos pacientes que al inicio del SPR presentaron insuficiencia renal que necesitó diálisis evidenciaron una supervivencia de 65% al año y 36% a largo plazo. La supervivencia renal fue de 8% y 5% en los mismos períodos de tiempo. Los pacientes en diálisis que recuperaban la función renal tenían necrosis tubular aguda además de la glomerulonefritis con semilunas. Todos los pacientes que requirieron diálisis a su ingreso y tenían 100% de semilunas en la biopsia permanecieron dependientes de diálisis.

Como conclusión, podemos afirmar que los pacientes con síndrome de Goodpasture e insuficiencia renal aguda severa deben ser tratados en forma urgente con inmunosupresores y recambio plasmático con el objetivo de aumentar la posibilidad de recuperación renal. En estos casos, los que requieren diálisis, muy probablemente no la recuperen. Se sugiere el siguiente esquema terapéutico: plasmaféresis 4 litros/día o días alternos (40-60 ml/kg), durante 2-3 semanas. Se realiza reposición con soluciones de albúmina al 5% a una velocidad de

infusión entre 80 y 90 cm³/min. Los que tienen hemorragia alveolar y/o biopsia renal reciente deben recibir plasma fresco a una velocidad de infusión entre 45-60 cm³/min. Inmunosupresores metilprednisolona 15-30 mg/kg (máximo 1000 mg/dosis) por tres días, seguido de prednisona 1 mg/kg/día (máximo 60-80 mg/día) y ciclofosfamida 2mg/kg/día vía oral. Con ajuste de dosis en mayores de 60 años y en insuficiencia renal. La duración óptima del tratamiento es desconocida, se sugiere que luego de haber inducido la remisión se debe mantener la misma por seis a nueve meses con bajas dosis de prednisona y azatioprina. La plasmaféresis se suspende si el paciente mejora y/o si disminuye el título de Ac-AMBG, habitualmente dos a tres semanas. En los casos en que persiste la HAD y/o aumentan los títulos de anticuerpos se recomienda continuar. Los Ac-AMBG deben ser medidos periódicamente, una vez por semana durante la plasmaféresis y luego cada dos semanas hasta obtener dos resultados negativos. Si el título persiste elevado se debe continuar también con ciclofosfamida⁹⁹.

El SPR en el lupus eritematoso sistémico tiene elevada mortalidad y requiere tratamiento inmunosupresor urgente con corticoides y ciclofosfamida en dosis similares a las mencionadas anteriormente. El micofenolato mofetil 2000 mg/día y el rituximab 375 mg/m²/semana durante cuatro semanas tienen menor toxicidad y han mostrado ser efectivos en lograr la remisión pero con mayor porcentaje de recaídas^{3, 100}.

Conflictos de interés: Ninguno.

Bibliografía

- Gallagher H, Kwan JTC, Jayne DRW. Pulmonary renal syndrome: a 4 year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 42-7.
- Rodriguez W, Hania N, Guy E, Guntupalli J. Pulmonary-renal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18: 881-95.
- Papiris S, Manali E, Kalomenidis I, Kapotsis G, Karakatsani A, Roussos C. Bench-to-bedside review: Pulmonary-renal syndromes – an update for the Intensivist. *Crit Care* 2007; 11: 213-24.
- Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156: 440-5.
- 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: 192-201.
- Cruz BA, Ramanoelina J, Mahr A, et al. Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology* 2003; 42: 1183-8.
- 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: 35-44.
- Khan SA, Subla MR, Behl D, Specks U, Afessa B. Outcome of Patients with Small-Vessel Vasculitis Admitted to a Medical ICU. *Chest* 2007; 972-6.
- Holguin F, Ramadan B, Gal A, Roman J. Prognostic fac-

- tors for hospital mortality and ICU admission in patients with ANCA-related pulmonary vasculitis. *Am J Med Sci* 2008; 336: 321-6.
10. Hagen E, Daha M, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney International* 1998; 53: 743-53.
 11. Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 9-17.
 12. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368: 404-18.
 13. Marh A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 92-9.
 14. Langford C. Wegener Granulomatosis. *Am J Med Sci* 2001; 32: 76-82.
 15. Langford C. Update on Wegener granulomatosis. *Cleve Clin J Med* 2005 72: 689-97.
 16. Guillevin L, Duran-Gasselin B, et al. Microscopic polyangiitis. Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
 17. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, et al. The Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage: a study of 29 cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79: 222-33.
 18. Lai R, Lin S, Lai N, Lee P. Churg-Strauss syndrome presenting with pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 230-2.
 19. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
 20. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 770-79.
 21. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary hemorrhage associated with glomerulonephritis). *Aust N Z J Med* 1958; 7: 132-44.
 22. Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2446-53.
 23. Salama AD, Levy J, Lightstone L, Pusey C. Goodpasture's disease. *Lancet* 2001; 358: 917-20.
 24. Lazor R, Bigay-Gamé, Cottin V, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease. A series of 28 cases. *Medicine* 2007; 86: 181-93.
 25. Liu MF, Lee JH, Weng TH, Lee YY. Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 291-5.
 26. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Presentation and management. *Chest* 2000; 118: 1083-90.
 27. Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 475-83.
 28. Dork CT, Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by d-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 2003; 30: 1616-20.
 29. Naniwa T, Banno S, Sugiura Y, et al. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis: a report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2007; 17(1): 37-44.
 30. Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, et al. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a primary manifestation of polymyositis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 2037-40.
 31. Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tudor RM. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998; 113: 1609-15.
 32. Vats KR, Vats A, Kim Y, Dassenko D, Sinaiko AR. Henoch-Scholein purpura and pulmonary hemorrhage: a report and literature review. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 530-4.
 33. Dammacco F, Sansonno D. Mixed cryoglobulinemia as a model of systemic vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997; 15: 97-119.
 34. Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax*. 2001; 56: 572-8.
 35. Merkel PA. Drugs associated with vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10: 45-50.
 36. Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 133-40.
 37. Verburgh CA, Bruijn JA, Daha MR, van Es LA. Sequential development of anti-GBM nephritis and ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 344-8.
 38. Desai A, Goldschmidt RA, Kim GC. Sequential development of pulmonary renal syndrome associated with c-ANCA 3 years after development of anti-GBM glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 926-9.
 39. Jara L, Vera-Lastra O, Calleja M. Pulmonary-Renal Vasculitic Disorders: Differential Diagnosis and Management. *Current Rheumatol Report* 2003; 5: 107-15.
 40. Lionaki S, Jennette J, Falk R. Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GMB) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007; 29: 459-74.
 41. Kallenberg Cees GM. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology* 2007; 19: 17-24.
 42. Jennette J, Falk R. New insights into the pathogenesis of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20: 55-60.
 43. Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1535-50.
 44. Erlich JH. Goodpasture disease. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in anti-basement membrane disease and Goodpasture syndrome. *Nephrology* 2004, 9: 49-51.
 45. Phelps RG. Properties of HLA class II molecules divergently associated with Goodpasture disease. *Int Immunol* 2000, 12: 1135-43.
 46. Bombassei GJ. The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Int Med* 1992, 21: 141-53.
 47. Merkel F, Kalluri R, Marx M, et al. Autoreactive T-cells in Goodpasture's syndrome recognize the N-terminal NC1 domain on alpha 3 type IV collagen. *Kidney Int* 1996 Apr; 49 (4): 1127-33.
 48. Salama AD, Chaudhry AN, Ryan JJ, et al. In Goodpasture's disease, CD4(+) T cells escape thymic deletion and are reactive with the autoantigen alpha3(IV)NC1. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 1908-15.
 49. Rutgers A, Meyers KE, Canziani G, Kalluri R, Lin J, Madaio MP. High affinity of anti-GBM antibodies from Goodpasture and transplanted Alport patients to alpha3 (IV) NC1 collagen. *Kidney Int* 2000; 58: 115-22.
 50. Meyers KE. Human anti-glomerular basement membrane autoantibody disease in Xenomouse II. *Kidney Int* 2002, 61: 1666-73.
 51. Rodriguez-Isturbe B. Immunohistologic findings in the lung in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 342-4.
 52. Churg A. Pulmonary hemorrhage and immune complex deposition in the lung: Complications in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104: 388-91.
 53. Myers JL. Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 552-6.
 54. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-90.

55. Bar J. Pulmonary renal syndrome in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 403-10.
56. Wutzl A. Microscopic polyangiitis presenting as pulmonary renal syndrome in a patient with long-standing diffuse cutaneous systemic sclerosis and antibodies to myeloperoxidase. *Arthritis Care Res* 2001; 45: 533-6.
57. Germain MJ. Pulmonary hemorrhage and acute renal failure in a patient with mixed connective tissue disease. *Am J Kidney Dis* 1984; 3: 420-4.
58. Sanchez-Guerrero J. Massive pulmonary hemorrhage in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1989; 16: 1132-4.
59. Green R. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. *Chest* 1996; 110: 1305-16.
60. Anup R, Nast C, Adler S. Henoch-Schölein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2637-44.
61. De Re V, De Vita S. Type II mixed cryoglobulinaemia as an oligo rather than a mono B-cell disorder: evidence from GeneScan and MALDI-TOF analyses. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 685-93.
62. Erkan F. Pulmonary complications of Behcet disease. *Clin Chest Med* 2002; 23: 493-503.
63. Choi HK. Drug associated antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 405-13.
64. Freire BA. Absence of cross-reactivity to myeloperoxidase of anti-thyroid microsomal antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *Am J Med Sci* 2001; 321: 109-12.
65. Gilligan HM. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J Exp Med* 1996; 184: 2231-41.
66. Lee AS, Specks U. Pulmonary capillaritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 547-55.
67. Travis WD. Pathology of pulmonary vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 475-82.
68. Brown K. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 48-57.
69. Samarkos M, Loizou S, Vaiopulos G, Davies KA. The clinical spectrum of primary renal vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 95-111.
70. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 130-41.
71. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: a prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2264-74.
72. Viajak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, Rozman B, Kaplan-Pavlovic S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 539-49.
73. Daly C, Conlon PJ, Medwar W, et al. Characteristics and outcome of anti-glomerular basement membrane disease: a single-center experience. *Ren Fail* 1996; 18: 105-12.
74. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42.
75. Fischer EG, Lager DJ. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. A morphologic study of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 445-50.
76. Seshan SV. Lupus vasculopathy and vasculitis. What is the difference and when do they occur? *Pathol Case Rev* 2007; 12: 214-21.
77. Lee JG, Joo KW, Chug WK, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54: 282-8.
78. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2637-44.
79. Gamble CN, Wiesner KB, Shapiro RF. The immune complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behcet's disease. *Am J Med* 1979; 66: 1031-9.
80. Cacoub P, Costedoat-Chalumenau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 29-35.
81. Gómez-Román JJ. Hemorragias alveolares difusas pulmonares. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 428-36.
82. Ioachimescu O, Stoller J. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Clev Clin J Med* 2008; 75: 258-80.
83. Cortese G, Nicali R, Placido R, Gariazzo G, Anro P. Radiological aspects of diffuse alveolar haemorrhage. *Radiol Med* 2008; 113: 16-28.
84. Jayne D. Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2000; 39: 585-95.
85. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
86. Stone JH. Vasculitis: A Collection of Pearls and Myths. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 691-73.
87. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1495-1501.
88. de Groot K, Adu D, Savage C. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018-27.
89. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-4.
90. Cole E, Cattran D, Magil A, et al. A prospective randomized trial of plasma Exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 261-9.
91. Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselin B, Lhote F, Jarrouse B, Callard P. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges, Meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne (Paris)* 1997; 148: 198-204.
92. Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma Exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2180-8.
93. Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Semin Nephrol* 2000; 20: 233-43.
94. Klemmer P. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1149-53.
95. Yamagata K, Hirayama K, Mase K. Apheresis for MPO-ANCA-Associated RPGN—Indications and Efficacy: Lessons Learned From Japan Nationwide Survey of RPGN. *J Clin Apheresis* 2005; 20: 244-51.
96. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus Standard Therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 351-61.
97. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in ANCA vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717-21.
98. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland A, Provan D. Long-term observation of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006; 45: 1432-6.
99. Levy J, Turner A, Rees A, Pusey Ch. Long-Term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and Immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-44.
100. Ginzler E, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-28.