



## Nota clínica

# Síndrome de Goodpasture *de novo* asociado a insuficiencia hepática aguda y deterioro del nivel de conciencia tras la administración de glucocorticoides a dosis altas



Eldis Maria Ramos Urbina<sup>a,\*</sup>, Inés Pitto Robles<sup>b</sup>, Silvia Merlos Navarro<sup>a</sup> y Ana Dolores Romero Ortiz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 14 de septiembre de 2019

Aceptado el 9 de diciembre de 2019

On-line el 19 de febrero de 2020

*Palabras clave:*

Síndrome de Goodpasture

Anticuerpo anti-membrana basal glomerular

Hemorragia alveolar

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

Vasculitis

## RESUMEN

El síndrome de Goodpasture (SGP) es un trastorno autoinmune raro, de etiología desconocida, con una incidencia de 0,1 casos por millón de habitantes. Se caracteriza por la asociación de hemorragia alveolar, glomerulonefritis rápidamente progresiva y positividad para anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anticuerpos anti-MBG). Un tercio de los pacientes con SGP presentan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), en su mayoría p-ANCA. Para el diagnóstico clínico es necesaria la presencia de manifestaciones renales y pulmonares, apareciendo por lo general primero los síntomas pulmonares (siendo la hemoptisis el más frecuente). El síndrome se sospecha en pacientes con hemoptisis o hematuria, y se confirma por la presencia de anticuerpos anti-MBG en la sangre o en una muestra de biopsia renal. El tratamiento actual incluye plasmaféresis, corticoides e inmunodepresores, y está orientado al manejo de las complicaciones por sangrado, como son la anemia o la inestabilidad hemodinámica, y a la disminución de la cantidad de anticuerpos circulantes. En cuanto al pronóstico, la mayoría de los casos progresan a insuficiencia renal terminal; si bien cuando el tratamiento se inicia antes de la aparición de insuficiencia respiratoria o renal) el pronóstico es bueno. La afectación del sistema nervioso central (SNC) en el SGP es extremadamente infrecuente en ausencia de ANCA; solo se han descrito 4 casos en la bibliografía, y todos ellos –con o sin hemoptisis– presentaron crisis convulsivas recurrentes relacionadas con vasculitis cerebral. El objetivo de esta nota clínica es presentar y discutir el caso de un paciente de 81 años de edad que, tras comenzar con hemoptisis, fue diagnosticado de SGP y desarrolló deterioro progresivo del nivel de conciencia e insuficiencia hepática aguda que culminó con el fallecimiento del paciente a los 19 días de haber ingresado en el hospital.

© 2020 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## De novo Goodpasture syndrome associated with acute hepatic failure and deterioration of consciousness after administration of corticosteroids at high doses

## ABSTRACT

Goodpasture syndrome (GPS) is a rare autoimmune disorder whose aetiology is still unknown, with an incidence of .1 cases per million inhabitants. It is characterized by the association of alveolar haemorrhage, rapidly progressive glomerulonephritis and anti-glomerular basement membrane antibodies (anti-MBG antibodies). A third of patients with GSP have anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), mostly p-ANCA. For clinical diagnosis the presence of renal and pulmonary manifestations is required, of which pulmonary symptoms (most commonly haemoptysis) usually precede renal manifestations. The syndrome is suspected in patients with haemoptysis or haematuria and is confirmed by the presence of anti-MBG antibodies in the blood or in a renal biopsy sample. Current treatment includes plasmapheresis, corticosteroids and immunosuppressants, and is aimed at the management of bleeding complications,

*Keywords:*

Goodpasture syndrome

Anti-glomerular basement membrane antibody

Alveolar haemorrhage

Rapidly progressive glomerulonephritis

Vasculitis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [travpanhn@hotmail.com](mailto:travpanhn@hotmail.com) (E.M. Ramos Urbina).

such as anaemia or haemodynamic instability, and the decrease in the amount of circulating antibodies. In terms of prognosis, most patients will invariably progress to end-stage renal failure; however, prognosis is better if treatment is started before the onset of respiratory or renal failure. Central nervous system (CNS) involvement in GPS is extremely rare in the absence of ANCA antibodies; there have only been four cases described in the literature and all of them –with or without haemoptysis– reported recurrent seizures crisis related to cerebral vasculitis. The aim of this *case report* is to describe and discuss the case of an 81-year-old patient who debuted with haemoptysis and was subsequently diagnosed with SGP and developed progressive deterioration of consciousness, as well as acute liver failure that ended up with the death of the patient 19 days after being admitted to hospital.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Caso clínico

Paciente de 81 años que acudió a urgencias por cuadro de 2 semanas de duración de tos intensa y hemoptisis. Según refería, venía arrastrando desde hacía varios meses episodios intermitentes de tos nocturna y esputos hemoptoicos. Asociaba en dicho período síndrome constitucional, consistente en pérdida ponderal de 20 kg, hiporexia progresiva, astenia y adinamia. Entre los antecedentes personales del paciente cabe destacar artritis reumatoide, hipertensión arterial, anemia ferropénica crónica y, como único antecedente neumológico relevante, tromboembolismo pulmonar agudo en 2013. El paciente era exfumador (con índice de consumo acumulado de tabaco de 38 paquetes/año) y epidemiológicamente no presentaba exposiciones de riesgo (ni laborales ni tampoco viajes a áreas endémicas de tuberculosis). Tratamiento habitual: clopidogrel, pantoprazol, hierro, fentanilo parches, mepifilina, ácido alendrónico y denosumab (fig. 1).

Se ingresó con su tratamiento habitual y recibió una dosis intravenosa de levofloxacino. Al ingreso, el paciente presentaba aspecto frágil, pero mantenía aceptable el estado general, el estado mental conservado y permanecía hemodinámicamente estable y afebril, con pulsioximetría del 92% respirando aire ambiente. A la exploración física destacaban crepitantes secos finos en vértices pulmonares (predominantes en hemitórax derecho), abdomen doloroso a la palpación profunda de hipocondrio derecho y mínimos edemas distales no foveolares en miembros inferiores (fig. 2).

Analíticamente, al ingreso, presentaba discreto deterioro de la función renal sin alteraciones en el ionograma ni en el perfil hepático con moderado aumento de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva 48 mg/dl). Presentaba asimismo, anemia de perfil microcítico hipocrómico (que arrastraba de forma crónica), sin otras alteraciones en el hemograma, con coagulación en el límite inferior

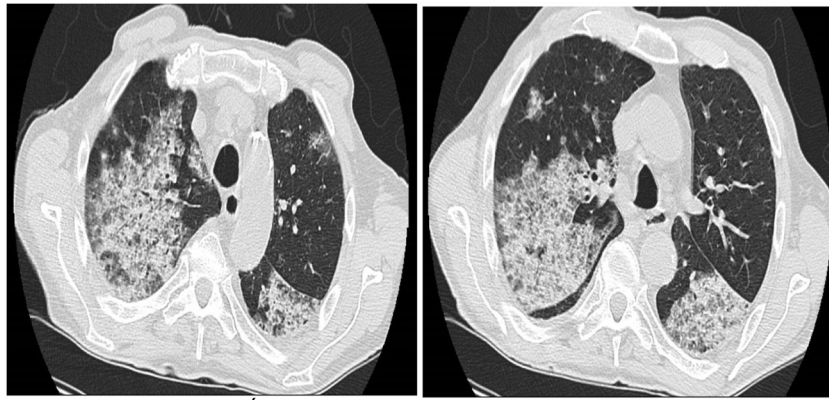
de la normalidad. En el sistemático de orina no presentaba hematuria ni proteinuria. En la radiografía de tórax destacaba patrón reticular fino bilateral de predominio apical derecho, con áreas de relleno alveolar y nodular. tabla 1

Tras notable cierto deterioro clínico durante los primeros días del ingreso, y ante la persistencia de hemoptisis franca objetivada y febrícula diaria, se solicitó tomografía computarizada (TC) de tórax para filiar el cuadro. Este mostraba áreas múltiples en vidrio deslustrado y patrón *crazy paving*, que podían ser compatibles con hemorragia alveolar, aunque no podía descartarse proceso neumónico multilobar. Se solicitaron determinaciones de autoinmunidad, baciloscopias y cultivos de esputo. Las determinaciones microbiológicas fueron negativas, y con la sospecha de que se tratara de una hemorragia alveolar de etiología autoinmune (aunque todavía pendientes de resultados de autoinmunidad) se decidió comenzar con bolos intravenosos de metilprednisolona, a dosis de 750 mg/cada día/durante 3 días. Al segundo día del tratamiento con glucocorticoides recibimos los resultados que indicaban positividad para los anticuerpos anti-MBG. El paciente presentó aceptable tolerancia inicial a las dosis altas de glucocorticoides, con mejoría ostensible del estado general y cese de la expectoración hemoptoica.

No obstante, 3 días después del inicio del tratamiento, comenzó a exhibir datos compatibles con encefalopatía grado 3 (letargia profunda y mínima respuesta a estímulos), en el contexto de desarrollo de insuficiencia hepática aguda (con hiperbilirrubinemia mixta –sobre todo a expensas de bilirrubina indirecta– hipertransaminasemia y discreta hipocoagulabilidad). Se realizó TC craneal que descartó eventos intracraneales agudos, así como ecografía abdominal, compatible con hepatopatía crónica, pero sin otras alteraciones. Finalmente, con el paciente ya en coma perpetuado y ante la falta de respuesta a distintas medidas terapéuticas instauradas, se produjo el fallecimiento del paciente por fallo multiorgánico tras



Figura 1. Radiografía de tórax. Patrón reticular fino bilateral de predominio apical derecho, con áreas de relleno alveolar y nodular más densas en su interior.



**Figura 2.** TC de tórax. Áreas parcheadas de aumento de densidad en vidrio deslustrado con engrosamiento de septos interlobulillares (*crazy paving*), que afecta a ambos parénquimas pulmonares, de predominio en segmentos apicales y posterior del LSD y segmentos superiores de ambos lóbulos inferiores.

**Tabla 1**

Evolución analítica

	Ingreso	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4
Creatinina; mg/dl	1,03	1,0	0,95	0,97	0,97
Bilirrubina total; mg/dl		2,3	6,57	6,02	7,94
Bilirrubina directa; mg/dl		1,34	2,21	2,14	2,85
Bilirrubina indirecta; mg/dl			4,36	3,88	5,09
GPT; $\mu$ /l		22	109	71	60
GGT; $\mu$ /l		224	307	244	249
Fosfatasa alcalina; $\mu$ /l		182	169	134	152
LDH; $\mu$ /l		246	311		236
Colesterol; mg/dl		118			
Hemoglobina; g/dl	9,2	8,3	10,9	8,9	9,8
Reticulocitos; %		3,3			
Leucocitos; $\times 10^3$ /mcl		4.640	14.000	7.460	16.001
Plaquetas; $\times 10^3$ /mcl		160.000	139.000	140.000	119.000
Tiempo protrombina; %	71%	68%		64%	
INR	1,24	1,27		1,34	
Cultivo de esputo	Negativo				
BAAR de esputo	Negativo				
Cultivo de micobacterias en esputo	Negativo				
Autoinmunidad					
ENA	Negativos				
Anti-DNA	Negativos				
ANCA	Negativos				
Anti-MBG	Positivos 15 UI/ml				
Anti-péptido citrulinado	(Normal: menor a 10UI/ml)				
	340				
Serología	Negativo				
VHA, VHB, VHC, VHE					

ANCA: anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos; Anti-MBG: anticuerpo antimembrana basal glomerular; BAAR: bacilo ácido-alcohol resistente; ENA: anticuerpos anti-antígenos de núcleo extraíble; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; INR: international normalized ratio; LDH: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina.

19 días de hospitalización. No se pudo realizar autopsia clínica por negativa de los familiares.

## Discusión

Todos los casos comunicados de SGP con afectación neurológica presentaron crisis convulsivas recurrentes relacionadas con vasculitis cerebral, con o sin hemoptisis. Rydel y Rodby<sup>1</sup> describieron el primer caso de vasculitis cerebral ANCA negativa asociado con SGP, demostrando infiltrados vasculíticos en la biopsia meníngea. Aunque la biopsia cerebral y meníngea constituye el patrón de oro para el diagnóstico de vasculitis cerebral, actualmente su realización puede estar limitada solo a pacientes con diagnósticos dudosos debido a la naturaleza agresiva del procedimiento. Además, en la mayoría de los casos descritos de SGP con afectación cerebral, el diagnóstico de vasculitis cerebral ANCA negativa asociado con SGP

se realizó basándose en el cuadro clínico y en los hallazgos de las pruebas de imagen<sup>2,3</sup>.

Nuestro paciente comenzó con deterioro del nivel de conciencia a los pocos días de haber iniciado el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas, al mismo tiempo que se produjo la insuficiencia hepática progresiva, por lo que, sin otros factores precipitantes, no se puede descartar que la causa de la alteración del nivel de conciencia sea la encefalopatía hepática debida a insuficiencia hepática aguda idiosincrásica inducida por el tratamiento con glucocorticoides; pero, dado que no se realizó autopsia clínica, tampoco se puede descartar que fuese consecuencia de una vasculitis autoinmune asociada al SGP.

Es conocido que los glucocorticoides, cuando se administran a altas dosis, e incluso cuando de forma crónica se administran a dosis medias-bajas<sup>4</sup> (10-15 mg diarios) pueden causar esteatosis hepática, ya que inhiben la esterificación de ácidos grasos en

el hígado<sup>5,6</sup>. Además, producen un incremento de la resistencia insulínica<sup>7,8</sup> lo que también se ha asociado a esteatohepatitis no alcohólica. Es cierto que la lesión hepática aguda relacionada con glucocorticoides es muy poco frecuente y de carácter idiosincrásico. Sin embargo, existen casos documentados en los que se demuestra hepatotoxicidad provocada por la administración de pulsos de metilprednisolona intravenosa<sup>8,9</sup>. Por consiguiente, aunque no podemos afirmarlo con seguridad, es probable que el deterioro de la función hepática pudiera estar relacionado con una reacción idiosincrásica a los glucocorticoides y que, en este contexto, se produjera la encefalopatía que desarrolló nuestro paciente, sin poder descartar que el deterioro neurológico se debiera a afectación vasculítica cerebral ANCA-negativa.

#### Financiación

Fundación de neumólogos Virgen de las Nieves.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Rydel JJ, Rodby RA. An 18-year-old man with Goodpasture's syndrome and ANCA-negative central nervous system vasculitis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:345–9, <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9469509>.
2. Garnier P, Deprele C, Pilonchéry B, Michel D. Cerebral angitis and Goodpasture's syndrome [Article in French]. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:68–70.
3. Jee YK, Kook JA, Jung IJ, So LJ, Kim B, Hahn S. Imaging findings of central nervous system vasculitis associated with Goodpasture's syndrome: A case report. *Korean J Radiol* 8 2007:545–7, <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2007.8.6.545>.
4. Davern TJ. Hepatotoxicity of immunomodulating agents and the transplant situation. En: Kaplowitz N, DeLeve LD, editores. *Drug induced liver disease.. 2nd ed.* New York: Informa Healthcare; 2007. p. 662–81.
5. Hill RB Jr, Droke WE, Hays AP. Hepatic lipid metabolism in the cortisone-treated rat. *Exp Mol Pathol* 1965;4:320–7, [http://dx.doi.org/10.1016/0014-4800\(65\)90007-9](http://dx.doi.org/10.1016/0014-4800(65)90007-9).
6. Jeanrenaud B. Effect of glucocorticoid hormones on fatty acid mobilization and re-esterification in rat adipose tissue. *Biochem J* 1967;103:627–33, <http://dx.doi.org/10.1042/bj1030627>.
7. Farrell GC. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:185–94, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-30106>.
8. Topal F, Özarslan E, Akbulut S, Küçükazman M, Yüksel O, Altıparmak E. Methylprednisolone-induced toxic hepatitis. *Ann Pharmacother* 2006;40:1868–71, <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1H171>.
9. Fernández MR, Riesco JM, Moreira VF, Moreno A, Román ALS, Arranz G, et al. Recurrent acute liver toxicity from intravenous methylprednisolone [Article in Spanish]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:720–3.