

CAZURI CLINICE

PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE ALE SINDROMULUI
GOODPASTURE

Maria FEGHIU¹ - dr. șt. med., conf. univ., **Ludmila PANFIL**² - șef secție pneumologie,
Ion GARȘTEA² - șef secție morfofpatologie, **Olesea CULIN**¹ - medic rezident,
Liubovi PISOV² - medic pneumolog, **Elizaveta GOROBET**² - medic pneumolog,
Ludmila MARGINE² - medic pneumolog, **Ion ȚÎBÎRNĂ**¹ - dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Svetlana CHIȘLARU² - vice-director medical

¹USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul medicină Internă, Disciplina medicină internă-semiologie,
²IMSP SCM "Sfântul Arhanghel Mihail".

Rezumat. Se prezintă cazul pacientei în vârstă de 79 de ani, la care maladia a debutat cu tuse și hemoptizii persistente, ulterior asociate cu dispnee, febră, frisoane, slăbiciune generală marcată. Cu diagnosticul de pneumonie comunitară bilaterală, anemie fierodeficitară gradul III, a primit tratamente cu antibiotice și preparate de fier, în condiții de staționar și ambulator, însă fără eficacitate. Cu agravarea stării generale a fost internată de urgență în clinica spitalului „Sf. Arh. Mihail”. În baza analizei evoluției bolii și datelor paraclinice anterioare și efectuate în clinică s-a stabilit diagnosticul clinic de sindrom Goodpasture și revizuit tratamentul, însă fără succes din cauza duratei scurte de tratament. Modificările morfofpatologice din pulmoni și rinichi au confirmat diagnosticul de sindrom Goodpasture post-mortem. Particularitatea cazului constă în depistarea unei vasculite rar întâlnite și necesitatea de a nu omite sindromul Goodpasture din diagnosticul diferențial al hemoragiilor pulmonare.

Cuvinte-cheie: sindromul Goodpasture, particularități clinico-evolutive.

Summary. Clinical-evolutionary features of Goodpasture syndrome - case presentation

A female subject case 79 aged is presented, at which the onset of the disease was coughing and persistent haemoptysis for a long time. Subsequently associated with dyspnoea, fever, chills, and persistent lung diffuse infiltrative process. Was hospitalized with the diagnosis of previously established bilateral community-acquired pneumonia and iron deficiency anaemia grade III. No significant evolution was observed after repeated treatments with antibiotics and iron preparations. The general condition of the patient was aggravated, and she was hospitalized in our clinic. Based on the analysis of disease progression and previous clinical and paraclinical data, which was performed in other clinics, the clinical diagnosis of Goodpasture syndrome was established and the treatment has been reviewed, but without positive result. The diagnosis of Goodpasture syndrome was fixed postmortem by alterations evidenced in the kidneys and the lungs. The specificity of the case is the detection of a rare vasculitis and the importance to not omit Goodpasture syndrome of the differential diagnosis of pulmonary haemorrhage.

Key-words: Goodpasture syndrome, clinical and evolutive peculiarities.

Резюме. Клинико-эволюционные особенности синдрома Гудпасчера

Представлен случай 79-летней пациентки с кашлем и постоянным кровохарканием, впоследствии связанным с одышкой, лихорадкой, ознобом, общей слабостью. С диагнозом двусторонняя пневмония, железодефицитная анемия III степени, получала антибиотики и препараты железа в стационарных и амбулаторных условиях, но без эффективности. С ухудшением общего состояния она была госпитализирована в больницу „Св. Арх. Михаил”. На основании прогрессирования заболевания и предыдущих клинических данных был установлен диагноз синдрома Гудпасчера, и лечение было пересмотрено, но безуспешно из-за несвоевременного назначения лечения. Морфопатологические изменения в легких и почках подтвердили диагноз синдрома Гудпасчера. Специфика этого случая заключается в выявлении редко встречающегося васкулита и необходимости не пропускать синдрома Гудпасчера из дифференциальной диагностики легочных кровотечений.

Ключевые слова: синдром Гудпасчер, клинико-эволюционные особенности.

Introducere

Sindromul Goodpasture este o boală cu mecanism patogenetic autoimun, de cauză necunoscută, ce se caracterizează prin triada: hemoragii alveolare difuze, glomerulonefrită rapid progresantă și prezența în circulație a anticorpilor anti-MBG și MP. Afecțiunea

are un potențial fatal ridicat [1, 2]. Etiopatogenia sindromului nu este în totalitate elucidată, însă au fost stabiliți unii factori ce ar influența apariția și progresia bolii, cum ar fi expunerea la solvenți toxici și hidrocarburi, fumatul, infecțiile cu virusul gripal tip A, inhalare de cocaină, expunerea la dust, unele medica-

mente (exemplu: anticorpi monoclonali, citostatice, terapie anticonvulsivantă, antiinflamatoare nesteroidiene, ș.a), litotripsie extracorporală [3,4].

Tabloul clinic este reprezentat de semne pulmonare: tuse cu hemoptizii, dispnee, până la insuficiență respiratorie acută, auscultativ sunt prezente raluri crepitante și subcrepitante și semne renale: hematurie, proteinurie cu progresare rapidă spre insuficiența renală. Hemoptiziile îndelungate conduc la anemie. În progresarea afectării renale se dezvoltă edemele și sindromul uremic [5].

Diagnosticul sindromului Goodpasture este confirmat de prezența în sânge a anticorpilor anti-MBG. Biopsia rinichilor oferă un diagnostic definitiv ce pune în lumină schimbările proliferative focale cu progresare spre necroză, cu formațiuni în semilună cu inflamație interstițială. În cadrul metodei imunofluorescente semnul patognomonic este depunerea liniară de imunoglobulină G (IgG) de-a lungul membranei bazale glomerulare [6].

Prezentare de caz

Pacienta de sex feminin, în vârstă de 79 de ani a fost spitalizată în mod urgent în IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail”, pe data de 04.04.18 și prezenta dispnee, hemoptizii, durere în hemitoracele drepte, tuse cu expectorații mucopurulente, febră până la 38°C, frisoane, vertij, cefalee, slăbiciune generală marcată, de asemenea pierderi ponderală până la 6 kg timp de 6 luni. Pacienta se consideră bolnavă din august 2017, când au apărut tusea și hemoptizia, însă la medic s-a adresat pentru prima dată în decembrie, 2017, când tusea s-a agravat și au apărut febra și dispneea. După consultul medicului de familie a fost diagnosticată cu pneumonie comunitară și internată în SCM “Sf. Treime”. În lunile ianuarie - martie a anului 2018 pacienta a fost supusă tratamentelor repetate în CM „Galaxia” și în SCM “Sf. Treime” în perioada 16.03-23.03 anul 2018. Starea pacientei cu agravare (intensificarea hemoptiziei, dispnee marcată, durerii toracice, febră), din care cauză a fost internată în mod urgent pe 04.04.18 în secția ATI a SCM „Sf. Arh. Mihail”, cu diagnosticul de internare: pneumonie comunitară bilaterală, insuficiență respiratorie acută. În toată perioada de la debutul bolii până la internarea în clinica spitalului, la pacientă au persistat sindromul anemic în progresare, hematurie marcată, proteinurie (informație din extrasele precedente).

La examinarea obiectivă s-a determinat, percutor submatitate bazal, bilateral, preponderent pe dreapta. Auscultativ pe toată aria pulmonară murmur vezicular diminuat, multiple raluri crepitante bazal bilateral și SaO₂-87%, FR – 24-26/min.. Zgomotele cardiace ritmice atenuate, suflu sistolic în toate punctele de auscultăție FCC - 110 b/min, TA 110/65 mmHg. Ab-

domen sensibil la palpate în regiunea hipocondrului drept, ficatul + 2-3 cm de sub rebordul costal drept, consistență dur-elastică, palpator sensibil. Splina nu se palpează. Micțiunile erau reduse cantitativ, până la 500 ml pe zi. Semnul Giordani slab pozitiv bilateral.

Din data de 04.04.18 s-a observat o scădere progresivă a SaO₂ (de la 93% din secția de internare până la 76% în secția terapie intensivă). La examenul radiologic (fig.1) s-a constatat prezența multiplelor infiltrate pulmonare difuze, preponderent în câmpurile medii și inferioare, pulmon drept.

Explorarea paraclinică a evidențiat sindrom anemic în progresare (Hb-71g/l – 55 g/l, Er 2.8 - la 2.2* 10¹²g/l), sindrom uremic (ureea- 25,1mmol/l; creatinina- 382,4mmol/l), eritrociturie, leucociturie – cantitate mare și proteinurie.

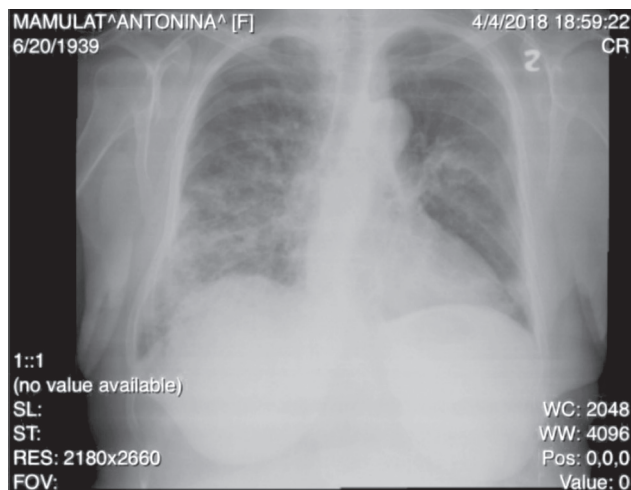


Fig. 1. Radiografia pulmonară (4.04.18). Opacități infiltrative difuze, bilateral, preponderent în pulmonul drept

Fibrobronhoscopia efectuată pe data de 05.04.18 a relevat prezența endobronșitei hemoragice difuze. Ecografia organelor interne a evidențiat modificări difuze în parenchimul hepatic și pancreatic, modificări renale hiperecogene - semne eco de insuficiență renală.

Analizând datele clinice, paraclinice și evoluția bolii (epizoade de hemoptizie recurentă timp de 6 luni, asociată cu febră, dispnee, slăbiciune generală timp îndelungat, lipsa efectului la tratamentul antibacterian repetat aplicat, sexul feminin, vârsta - 79 ani, rezultatele examenului radiologic (infiltrate pulmonare diseminate difuze preponderent în câmpurile pulmonare medii și inferioare, bilaterale), persistența și evoluția progresivă a sindromului anemic, endobronșită hemoragică difuză depistată la fibrobronhoscopie, în asociere cu semnele glomerulonefritei-hematurie, proteinurie, leucociturie, evoluția progresivă a insuficienței renale. Pe data de 05.04.18, s-a stabilit diagnosticul clinic: vasculită sistemică, sindrom Good-

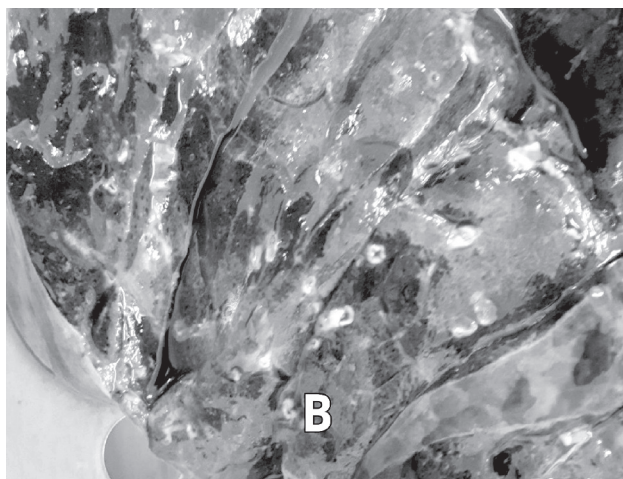
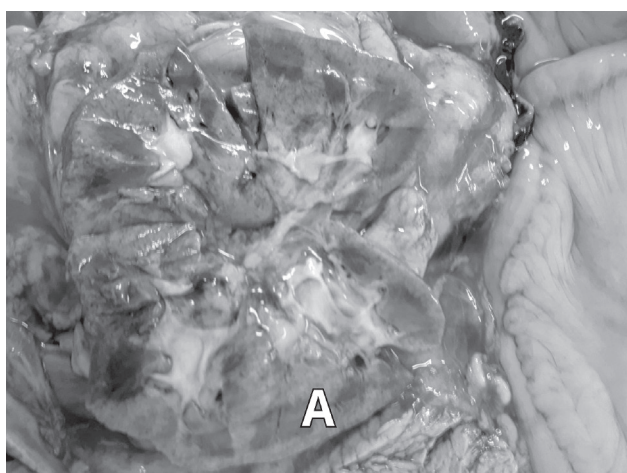


Fig. 2. Aspecte macroscopice ale rinichiului (A) și plămânului (B)

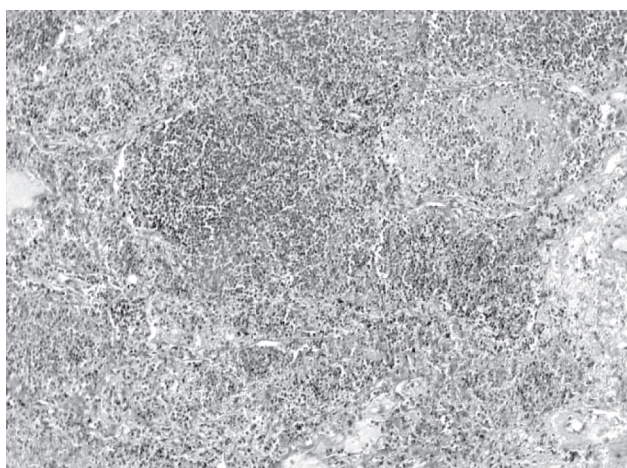


Fig. 3. Aspect microscopic al fragmentului de plămân cu alveolită necrotizantă.

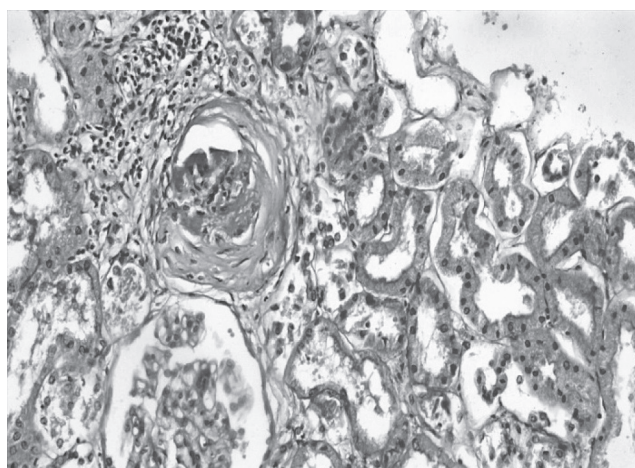


Fig. 4. Aspect microscopic al rinichilor cu glomeruli cu semiluni.

pasture. Timpul scurt de aflare a pacientei în staționar nu a permis argumentarea diagnosticului prin teste imunologice specifice și inițierea tratamentului specific. În rezultatul progresării sindromului hemoragic și a insuficienței poliorganice, pe data de 06.04.18 a survenit decesul.

Examenul morfopatologic a relevat: mărirea în volum și greutate cu o consistență crescută a pulmonilor, cu zone vaste brun-rosietice de condensare determinate de hemoragie alveolară difuză; rinichii: suprafață neregulată, la secțiune stratul cortical lat, tumefiat, cenușiu-gălbui, opac, cu puncte mici roșii, substanța medulară de culoare roșie-întunecată (fig. 2).

Examenul histo-patologic a pus în evidență aspecte caracteristice sindromului Goodpasture, leziuni de tip acut, subacut, cronic, alveolele fiind umplute cu celule roșii de sânge, fibrină și macrofage încărcate cu hemosiderină, îngroșarea fibrinoasă a septurilor alveolare, zone difuze cu alveolita necrotizantă (fig. 3).

În rinichi s-a depistat glomerulonefrită extracapilară rapid progresivă (fig. 4) (glomeruli cu semilună).

Discuții și concluzii

Debutul bolii cu tuse cu hemoptizie, febră, dispnee, raluri crepitante bilaterale, infiltrate difuze bilaterale la radiografia pulmonară, s-au încadrat inițial în diagnosticul de pneumonie comunitară bilaterală. Evoluția ulterioară a maladiei și tratamentele repetate cu antibiotice fără succes, nu au confirmat diagnosticul stabilit. Persistența semnelor clinice, radiografiile repetate, CT pulmonar, consultațiile specialiștilor ftizio-pneumolog și oncolog, au exclus tuberculoza și cancerul pulmonar. Epizoadele recurente de hemoptizie, dispneea permanentă, febra, asociate cu deteriorarea progresivă a funcției pulmonare și cu semne de implicare în procesul patologic a rinichilor (hematurie, proteinurie, insuficiența renală progresivă), au indicat caracterul sistemic al maladiei. Totodată, depistarea endobronșitei hemoragice, epizoadele de

hemoptizii recurente, sindromul anemic persistent în progresare, sunt date clinice sugestive pentru sindromul hemoragiei pulmonare. Prezența acestui sindrom asociat cu modificările renale au fost sugestive pentru stabilirea diagnosticului de vasculită, sindrom Goodpasture. În favoarea acestui diagnostic este genul și vârsta pacientei - conform datelor din literatură incidența bolii la femei este mai mare la 60-70 ani, iar la bărbați la vârsta de 20-30 ani [8].

De regulă, diagnosticul acestei patologii se confirmă prin metode serologice și se stabilește prin metoda excluderii care necesită o perioadă mai îndelungată de timp.

În concluzie menționăm, că sindromul Goodpasture la debutul bolii poate fi ușor confundat cu o pneumonie comunitară, însă lipsa eficacității tratamentului antibacterian și prezența sindromului de hemoragie pulmonară, atenționează necesitatea de a nu omite sindromul Goodpasture din diagnosticul diferențial al hemoragiilor pulmonare.

Bronhoscopia pulmonară efectuată cât mai timpuriu, cu examinarea lavajului bronhopulmonar, este o metodă ideală pentru confirmarea sîngerării pulmonare.

De asemenea, este important de a sublinia necesitatea diagnosticării precoce a sindromului Goodpasture și inițierii tratamentului cu corticosteroizi, ciclofosamidă și/sau plasmofereză, care mărește șansele de supraviețuire cu 75% în decurs de 5 ani [5], chiar dacă aceasta vasculită este rar întâlnită și are prognostic nefavorabil în majoritatea cazurilor.

Bibliografie

1. Alina Valentina Dobrota, Aneta Șerbescu, Alina Croitoru, Bianca Paraschiv, Alexandru Miron Bogdan, Claudia Toma. *Sindromul de hemoragie alveolară – un*

efect advers rar în cursul unor terapii frecvente. Revista societății române de pneumologie, 2017, 66, p. 65-69.

2. Chan P., Leung M. *Sequential occurrence of anti-glomerular basement membrane disease 9 years after anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Oxf Med Case Reports. 2016, 4, p. 91. 93. <https://doi.org/10.1093/omcr/omw026> . PMID: 27123311. PMCID: PMC4845091. [PMC free article] [PubMed].

3. Srivastava G., Rao P., Segal M., Geetha Sh. *Characteristics and outcome of crescentic glomerulonephritis in patients with both antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane antibody*. Clinical Rheumatology. 2013, 2(9), p. 1317–1322. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2268-5>. PMID: 23624587. [PubMed].

4. Parekh N., Epstein E., El-Sayegh S. *Necrotizing RPGN with linear anti IgG deposits in a patient with history of granulomatosis with polyangiitis: a case report*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2014, 7, p. 441–446. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S61621>. PMID: 25473306. PMCID: PMC4251529. [PMC free article] [PubMed].

5. Antonio Greco, Maria Ida Rizzo, Armando De Virgilio, Andrea Gallo, Massimo Fusconi, Giulio Pagliuca, Salvatore Martellucci, Rosaria Turchetta, Lucia Longo, Marco De Vincentiis. *Goodpasture's syndrome: a clinical update*. 2015, 14, p. 1-6.

6. Alenzi F.Q., Salem M.L., Alenazi F.A., Wyse R.K. *Cellular and molecular aspects of Goodpasture syndrome*. Iran J Kidney Dis. 2012, 6, p. 1–8.

7. Cui Z., Zhao M.H. *Advances in human anti-glomerular basement membrane disease*. Nat Rev Nephrol. 2011, 7, p. 697–705.

8. Shah M.K., Hughins S.Y. *Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome*. South Med J. 2002, 95, p. 1411–8.

9. Biesenbach P., Kain R., Derfler K., Perkmann T., Soleiman A., Benharkou A. et al. *Longterm outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption*. PLoS One. 2014, 9, p. 103568.