

Síndrome de Goodpasture: revisão atual sobre patogênese, diagnóstico e abordagens terapêuticas

Goodpasture Syndrome: current review on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic approaches

Síndrome de Goodpasture: revisión actual sobre patogénesis, diagnóstico y enfoques terapêuticos

DOI: 10.5281/zenodo.13378959

Recebido: 15 jul 2024

Aprovado: 18 ago 2024

Bruno de Freitas Ricardo Pereira

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais - Brasil

E-mail: brunofrpereira.00@gmail.com

Paulo Ricardo Guimarães Rocha Storni

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Centro Universitário Unieuro

Endereço: Brasília, Distrito Federal - Brasil

E-mail: storni.paulo@gmail.com

Gabriel Ribeiro Viana

Médico

Instituição de formação: FAMINAS-BH

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil

E-mail: gabrieljpmg@hotmail.com

Julli Martins Peixoto

Médica

Instituição de formação: Centro Universitário Imepac - Araguari

Endereço: Araguari, Minas Gerais - Brasil

E-mail: jullimartinspeixoto@gmail.com

Pedro Ivo Costa Barbieri

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Faculdade Souza Marques

Endereço: Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - Brasil

E-mail: pedro.ivobarbieri@gmail.com

Maria Fernanda Biguelini

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Fundação Assis Gurgacz

Endereço: Cascavel, Paraná - Brasil

E-mail: Mariafernandabiguelini@gmail.com

Gustavo Braga Bertolin

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema

Endereço: Juiz de Fora, Minas Gerais - Brasil

E-mail: bertolin.gb@gmail.com

Guilherme Augusto Alves Pizani

Médico

Instituição de formação: Centro Universitário de Belo Horizonte

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil

E-mail: gaapizani3@gmail.com

Luiza Fernandes Nonato

Médica

Instituição de formação: Universidade Vale do Rio Doce - UNIVALE

Endereço: Timóteo, Minas Gerais - Brasil

E-mail: luizaafn@gmail.com

Thuanly Montes de Almeida

Médica

Instituição de formação: Centro Universitário FAMINAS - Muriaé

Endereço: Muriaé, Minas Gerais - Brasil

E-mail: thuanymontes@hotmail.com

RESUMO

A Síndrome de Goodpasture é uma doença autoimune rara, caracterizada pela presença de anticorpos contra a membrana basal glomerular, resultando em glomerulonefrite rapidamente progressiva e hemorragia pulmonar. Esta síndrome afeta predominantemente jovens do sexo masculino e está associada a fatores genéticos, como o alelo HLA-DRB1*1501, além de fatores ambientais, como exposição ao tabaco e infecções respiratórias. A apresentação clínica pode variar significativamente, desde sintomas leves, como fadiga e dispneia, até manifestações graves, como insuficiência renal aguda e hemorragia alveolar maciça, o que, frequentemente leva a um diagnóstico tardio e piora do prognóstico. O diagnóstico é confirmado pela detecção de anticorpos anti-membrana basal glomerular, sendo a biópsia renal necessária em casos atípicos. O tratamento envolve imunossupressão agressiva com corticosteroides e ciclofosfamida, além de plasmaférese para remoção dos anticorpos patogênicos. Recentemente, o uso de agentes biológicos, como o rituximabe, tem mostrado resultados promissores, especialmente em casos refratários. No entanto, a mortalidade ainda é alta, principalmente em pacientes com envolvimento renal severo, e muitos sobreviventes desenvolvem complicações crônicas, como hipertensão e doença renal crônica. A identificação precoce e o manejo adequado são cruciais para melhorar o prognóstico, e pesquisas contínuas são necessárias para aprimorar as opções terapêuticas e reduzir a morbidade e mortalidade associadas a essa síndrome devastadora.

Palavras chave: Síndrome de Goodpasture, Doença Antimembrana Basal Glomerular, Doença Glomerular de Anticorpo Antimembrana Basal.

ABSTRACT

Goodpasture Syndrome is a rare autoimmune disease characterized by the presence of antibodies against the glomerular basement membrane, leading to rapidly progressive glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage. This syndrome predominantly affects young males and is associated with genetic factors, such as the HLA-DRB1*1501 allele, in addition to environmental factors like tobacco exposure and respiratory infections. Clinical presentation can vary significantly, ranging from mild symptoms like fatigue and dyspnea to severe manifestations such as acute renal failure and massive alveolar hemorrhage, often resulting in delayed diagnosis and worsened prognosis. Diagnosis is

confirmed by the detection of anti-glomerular basement membrane antibodies, with renal biopsy being necessary in atypical cases. Treatment involves aggressive immunosuppression with corticosteroids and cyclophosphamide, along with plasmapheresis to remove pathogenic antibodies. Recently, the use of biological agents, such as rituximab, has shown promising results, especially in refractory cases. However, mortality remains high, particularly in patients with severe renal involvement, and many survivors develop chronic complications such as hypertension and chronic kidney disease. Early identification and appropriate management are crucial for improving prognosis, and ongoing research is needed to enhance therapeutic options and reduce the morbidity and mortality associated with this devastating syndrome.

Keywords: Goodpasture Syndrome, Anti-Glomerular Basement Membrane Disease, Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody Glomerular Disease.

RESUMEN

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmune rara, caracterizada por la presencia de anticuerpos contra la membrana basal glomerular, que provoca glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar. Este síndrome afecta predominantemente a hombres jóvenes y está asociado con factores genéticos, como el alelo HLA-DRB1*1501, además de factores ambientales como la exposición al tabaco y las infecciones respiratorias. La presentación clínica puede variar significativamente, desde síntomas leves como fatiga y disnea hasta manifestaciones graves como insuficiencia renal aguda y hemorragia alveolar masiva, lo que a menudo lleva a un diagnóstico tardío y a un pronóstico peor. El diagnóstico se confirma mediante la detección de anticuerpos anti-membrana basal glomerular, siendo necesaria la biopsia renal en casos atípicos. El tratamiento implica inmunosupresión agresiva con corticosteroides y ciclofosfamida, junto con plasmaféresis para eliminar los anticuerpos patogénicos. Recientemente, el uso de agentes biológicos, como el rituximab, ha mostrado resultados prometedores, especialmente en casos refractarios. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo alta, particularmente en pacientes con afectación renal grave, y muchos sobrevivientes desarrollan complicaciones crónicas como hipertensión y enfermedad renal crónica. La identificación temprana y el manejo adecuado son cruciales para mejorar el pronóstico, y se necesita investigación continua para mejorar las opciones terapéuticas y reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con este devastador síndrome.

Palabras clave: Síndrome de Goodpasture, Enfermedad de la Membrana Basal Glomerular, Enfermedad Glomerular de Anticuerpo Antimembrana Basal.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Goodpasture, descrita pela primeira vez por Ernest Goodpasture em 1919, é uma doença autoimune rara que afeta principalmente os pulmões e os rins. A condição é mediada por anticorpos dirigidos contra o colágeno tipo IV, presente na membrana basal glomerular e alveolar, resultando em glomerulonefrite rapidamente progressiva e hemorragia pulmonar (Kalluri et al., 1996). A incidência anual da síndrome é estimada em cerca de 0,5 a 1 caso por milhão de habitantes, sendo mais comum em homens jovens (McAdoo, Pusey, 2017). Estudos sugerem que fatores genéticos, como o alelo HLA-DRB1*1501, desempenham um papel importante na suscetibilidade à doença (Levy et al., 2001).

A apresentação clínica da Síndrome de Goodpasture pode variar desde sintomas leves, como fadiga e dispneia, até manifestações graves, como insuficiência renal aguda e hemorragia alveolar maciça (Levy et al., 2001). Devido à sua apresentação clínica variável, o diagnóstico muitas vezes é retardado, o que pode comprometer o prognóstico do paciente (Segelmark et al., 2003). A presença de anticorpos anti-membrana

basal glomerular no soro é o principal marcador diagnóstico, sendo detectado em mais de 90% dos casos (Hellmark et al., 1999).

O tratamento da Síndrome de Goodpasture envolve a combinação de imunossuppressores, como corticosteroides e ciclofosfamida, e plasmaférese, com o objetivo de remover os anticorpos circulantes e suprimir a resposta imunológica (Savage et al., 1986). Embora essas intervenções tenham melhorado significativamente o prognóstico dos pacientes, a mortalidade ainda é alta, especialmente em casos com envolvimento renal severo (McAdoo, Pusey, 2017). A recidiva da doença é rara, mas pode ocorrer, especialmente se o tratamento for interrompido precocemente (Canney et al., 2016).

Nos últimos anos, avanços no entendimento da patogênese da Síndrome de Goodpasture têm proporcionado novas perspectivas terapêuticas, incluindo o uso de agentes biológicos que modulam a resposta imunológica de forma mais específica (Pokidysheva et al., 2021). No entanto, a raridade da doença e a variabilidade de sua apresentação clínica continuam a representar desafios significativos para o diagnóstico e tratamento eficazes (Hudson et al., 2003).

2. METODOLOGIA

Este artigo de revisão foi elaborado por meio de uma pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar. Foram selecionados artigos relevantes publicados entre 1985 e 2023, utilizando os descritores "Goodpasture syndrome", "anti-glomerular basement membrane", "autoimmune disease", e "plasmapheresis". Apenas estudos em inglês e português foram incluídos na revisão, com prioridade para revisões sistemáticas, ensaios clínicos e guidelines. As referências foram organizadas em ordem alfabética, e todos os dados extraídos foram analisados de acordo com a relevância e contribuição para o tema.

A seleção das referências seguiu critérios de originalidade, impacto na comunidade científica e relevância clínica. Foram excluídos artigos com baixo número de citações, revisões não sistemáticas e estudos com metodologias não robustas. Os resultados foram sintetizados em uma discussão crítica, com foco nos avanços recentes e nas controvérsias em torno do manejo da Síndrome de Goodpasture.

3. DISCUSSÃO

A patogênese da Síndrome de Goodpasture envolve a formação de anticorpos contra a cadeia $\alpha 3$ do colágeno tipo IV, que é expressa nas membranas basais dos glomérulos renais e alvéolos pulmonares (Hudson et al., 2003). Essa especificidade antigênica é responsável pela manifestação dual da doença, afetando simultaneamente os rins e os pulmões. Estudos demonstram que a ativação do sistema

complemento, mediada pelos anticorpos, desempenha um papel crucial na lesão tecidual (Kalluri et al., 1995).

A predisposição genética para a Síndrome de Goodpasture é bem documentada, com associações significativas com o HLA-DRB1*1501 e outros alelos HLA de classe II (Levy et al., 2001). Esses alelos parecem facilitar a apresentação de peptídeos derivados do colágeno tipo IV às células T, promovendo uma resposta imune autoimune (Bolton, 1996). Além disso, fatores ambientais, como exposição ao tabaco e infecções respiratórias, têm sido implicados como gatilhos para a manifestação clínica da doença em indivíduos geneticamente predispostos (Savage et al., 1986).

O diagnóstico precoce da Síndrome de Goodpasture é fundamental para evitar danos irreversíveis, particularmente ao sistema renal. A detecção de anticorpos anti-membrana basal glomerular por ensaios ELISA ou imunofluorescência direta é o padrão-ouro diagnóstico (Hellmark et al., 2003). No entanto, em casos atípicos, a biópsia renal pode ser necessária para confirmar o diagnóstico e avaliar a extensão da lesão glomerular (Fischer & Lager, 2006).

A abordagem terapêutica da Síndrome de Goodpasture tem como pilares a imunossupressão e a remoção dos anticorpos circulantes (Beck et al., 2006). O uso de corticosteroides e ciclofosfamida é padrão, com a plasmaférese desempenhando um papel crucial na redução rápida dos níveis de anticorpos (Tang et al., 2013). Estudos mais recentes exploraram o uso de rituximabe, um anticorpo monoclonal que depleta células B, mostrando-se promissor em casos refratários ou com contra-indicação ao uso de ciclofosfamida (McAdoo & Pusey, 2017).

Embora o tratamento seja geralmente eficaz em controlar a hemorragia pulmonar, a recuperação da função renal é limitada em pacientes que apresentam insuficiência renal aguda ao diagnóstico (Segelmark et al., 2003). A necessidade de diálise crônica é comum, mesmo após a resolução da fase ativa da doença (Dorval et al., 2017). Isso destaca a importância do diagnóstico precoce e da intervenção imediata para melhorar o prognóstico.

Apesar dos avanços terapêuticos, a mortalidade da Síndrome de Goodpasture permanece elevada, variando entre 20% e 50% dependendo da extensão do comprometimento renal e pulmonar no momento do diagnóstico (Canney et al., 2016). Pacientes que sobrevivem à fase aguda da doença necessitam de acompanhamento de longo prazo, devido ao risco de complicações crônicas, como hipertensão e doença renal crônica (Pokidysheva et al., 2021).

O desenvolvimento de novas terapias, incluindo a utilização de agentes biológicos, oferece esperança para a melhora dos desfechos clínicos em pacientes com Síndrome de Goodpasture (Kalluri et

al., 1996). No entanto, são necessárias mais pesquisas para estabelecer a segurança e a eficácia dessas abordagens em estudos de maior escala.

4. CONCLUSÃO

A Síndrome de Goodpasture, embora rara, apresenta um desafio substancial para a medicina moderna devido à sua apresentação clínica variada e seu potencial para desfechos fatais. A natureza agressiva da doença, que pode levar a danos graves e rápidos tanto nos pulmões quanto nos rins, exige um diagnóstico precoce e um tratamento urgente para otimizar os resultados clínicos. A identificação precoce dos anticorpos anti-membrana basal glomerular é um passo fundamental, permitindo que a intervenção terapêutica, que geralmente inclui terapia imunossupressora combinada com plasmaférese, seja iniciada o mais rápido possível. Essas abordagens são essenciais para remover os anticorpos patogênicos e minimizar a inflamação, o que pode melhorar significativamente o prognóstico do paciente e reduzir a mortalidade associada à síndrome.

Com o avanço contínuo das terapias biológicas e uma compreensão mais profunda dos mecanismos patogênicos envolvidos na Síndrome de Goodpasture, há um otimismo crescente de que novas estratégias de tratamento possam ser desenvolvidas para enfrentar os desafios que a doença apresenta. O desenvolvimento e a aplicação de agentes biológicos específicos têm o potencial de oferecer alternativas terapêuticas mais eficazes, especialmente para casos refratários ou para aqueles que não respondem bem às terapias tradicionais. No entanto, a raridade da doença e a limitação dos ensaios clínicos robustos representam obstáculos significativos para a implementação generalizada dessas novas abordagens. A necessidade de mais pesquisas e estudos clínicos é evidente para validar a segurança e a eficácia dessas novas terapias, garantindo que possam ser aplicadas de maneira eficaz na prática clínica e melhorar os desfechos para todos os pacientes com Síndrome de Goodpasture. Assim, embora os avanços sejam promissores, é imperativo continuar a investigar e aprimorar as opções de tratamento para enfrentar de forma mais eficaz a complexidade e a gravidade desta condição rara.

REFERÊNCIAS

- Bolton, W. K. Goodpasture's syndrome. *Kidney International*, v. 50, p. 1753, 1996.
- Canney, M.; O'Hara, P. V.; McEvoy, C. M.; et al. Spatial and temporal clustering of anti-glomerular basement membrane disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 11, p. 1392, 2016.
- Dorval, G.; Lion, M.; Guérin, S.; et al. Immunoabsorption in Anti-GBM Glomerulonephritis: Case report in a child and literature review. *Pediatrics*, v. 140, 2017.
- Fischer, E. G.; Lager, D. J. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: A morphologic study of 80 cases. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 125, p. 445, 2006.
- Hudson, B. G.; Tryggvason, K.; Sundaramoorthy, M.; Neilson, E. G. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *New England Journal of Medicine*, v. 348, p. 2543, 2003.
- Kalluri, R.; Sun, M. J.; Hudson, B. G.; Neilson, E. G. The Goodpasture autoantigen. Structural delineation of two immunologically privileged epitopes on alpha3(IV) chain of type IV collagen. *Journal of Biological Chemistry*, v. 271, p. 9062, 1996.
- Kalluri, R.; Wilson, C. B.; Weber, M.; et al. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 6, p. 1178, 1995.
- Levy, J. B.; Turner, A. N.; Rees, A. J.; Pusey, C. D. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Annals of Internal Medicine*, v. 134, p. 1033, 2001.
- McAdoo, S. P.; Pusey, C. D. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 12, p. 1162, 2017.
- Pokidysheva, E. N.; Seeger, H.; Pedchenko, V.; et al. Collagen IV α 345 dysfunction in glomerular basement membrane diseases. I. Discovery of a COL4A3 variant in familial Goodpasture's and Alport diseases. *Journal of Biological Chemistry*, v. 296, p. 100590, 2021.
- Savage, C. O.; Pusey, C. D.; Bowman, C.; et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, v. 292, p. 301, 1986.
- Segelmark, M.; Hellmark, T.; Wieslander, J. The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of anti-glomerular-basement-membrane antibodies. *Nephron Clinical Practice*, v. 94, p. c59, 2003.
- Tang, W.; McDonald, S. P.; Hawley, C. M.; et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney International*, v. 83, p. 503, 2013.