

Crioglobulinemia esencial como causa de síndrome pulmón- riñón

Essential cryoglobulinemia as cause of lung-kidney syndrome

ANDRÉS JOSÉ GÓMEZ, LUIS CARLOS TRIANA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

La crioglobulinemia es una entidad poco frecuente y hace parte de los diagnósticos diferenciales del síndrome pulmón-riñón; a continuación se presenta el caso de una paciente quien ingresa por lesiones petequiales, artralgias y úlcera en miembro inferior derecho; posteriormente cursando con deterioro de la función renal y luego falla respiratoria secundaria a hemorragia alveolar diagnosticada por imágenes y lavado broncoalveolar manejada con plasmaféresis presentando mejoría clínica, descartando etiología autoinmune, infecciosa y neoplásica como causa del cuadro actual, documentando únicamente la presencia de crioglobulinemia esencial. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: xx-xx).

Palabras clave: *crioglobulinas, hemorragia alveolar, insuficiencia renal, síndrome pulmón-riñón*

Abstract

Cryoglobulinemia is a rare entity and is part of the differential diagnosis of pulmonary-renal syndrome. This study reports the case of a patient admitted by petechial lesions, arthralgias and ulcer on the right lower limb, subsequently associated with impaired renal function and later respiratory failure secondary to alveolar hemorrhage, diagnosed by images and bronchoalveolar lavage and managed with plasmapheresis, presenting clinical improvement, discarding autoimmune, infectious and neoplastic etiology as the cause of the current clinical picture, documenting only the presence of essential cryoglobulinemia. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: xx-xx).

Keywords: *cryoglobulins, alveolar hemorrhage, renal insufficiency, pulmonary-renal syndrome*

Dr. Andrés José Gómez Aldana: Residente de Medicina Interna; Dr. Luis Carlos Triana Moreno: Internista, Neumólogo, Docente De Medicina Interna y Neumología. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, D.C. Colombia. Correspondencia: Dr. Andrés José Gómez Aldana. Bogotá, D.C. Colombia. E-mail: andresgomezmd@hotmail.com Recibido: 23/XII/2012 Aceptado: 17/XII/2013

Introducción

El síndrome pulmón-riñón ha sido descrito como el deterioro súbito de la función renal con glomerulonefritis acompañado de hemorragia alveolar. Dentro de las múltiples etiologías la presencia de vasculitis sistémicas de pequeño vaso con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo ANCA positivos (Granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica), al igual que entidades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la púrpura de Henoch Schonlein y la crioglobulinemia mixta; que no presentan dichos anticuerpos (1).

Se presenta el caso de una paciente con dolor articular progresivo y úlceras acompañadas de lesiones petequiales en piel, quien presentó deterioro de la función renal y aparición súbita de falla respiratoria con evidencia clínica y paraclínica de hemorragia alveolar, estableciendo como causa etiológica la presencia de crioglobulinas, sin detectar la presencia de componente infeccioso o neoplásico secundario a esta alteración.

Descripción del caso

Mujer de 57 años procedente de Bogotá, quien ingresa por cuadro clínico de dos meses de artralgias de predominio en rodillas, interfalángicas proximales y distales, que limitan la actividad física acompañado de aparición de lesión ulcerada y dolorosa en pierna derecha. Al examen físico se encuentra con TA 110/50 mm Hg, FC: 100 x' FR 19x' y T: 38.6 con úlcera con bordes necróticos y secreción serohemática en región dorsal de pierna derecha de 10 x 10 cm así como lesiones purpúricas en piel de piernas y muslos (Figuras 1 y 2). Las pruebas de laboratorio mostraron leucocitos 13900 células/mm³, Hb 9.2 g/dL, VCM 85.4 fL, CHCM 34.5 g/dl y plaquetas 139000 cel/mm³, con pruebas de función renal normales, doppler arterial y venoso sin evidencia de alteraciones, considerando inicialmente sobreinfección del proceso en piel por lo que recibió cubrimiento antibiótico con ampicilina sulbactam por siete días. Ante la persistencia de la úlcera sin cambios en su aspecto y sin etiología clara de la misma, se realizó biopsia que reporta úlcera vasculítica.



Figura 1. Úlcera con escasa secreción serohemática y bordes necróticos en región dorsal de pierna derecha



Figura 2. Lesiones purpúricas en pierna derecha

Posteriormente al octavo día de hospitalización, presentó disminución del gasto urinario, acompañado de elevación de azoados (creatinina 2.54 mg/dL y BUN 80 mg/dL) y uroanálisis con hematuria (10-20 cel/campo), así como proteinuria de 0.74 g en 24 h y disminución de la depuración de creatinina (12.3 ml/min) por recolección de orina en 24 h, sin lograr mejoría con rehidratación y suspensión de medicamentos nefrotóxicos. Se consideró probable glomerulonefritis rápidamente progresiva; por lo que se inició manejo con tres bolos de metilprednisolona, sin obtener mejoría en las pruebas de función renal; ante lo cual se rea-

lizaron cuatro sesiones de plasmaféresis con normalización de las pruebas y del gasto urinario (Tabla 1).

Sin embargo, al día 22 de hospitalización la paciente refiere disnea progresiva con saturación de oxígeno de 70%, sin mejoría con oxígeno suplementario y auscultación pulmonar con estertores difusos en ambos campos pulmonares, requiriendo intubación orotraqueal. Se solicitó radiografía de tórax con múltiples opacidades alveolares de predominio en bases pulmonares (Figura 3) y tomografía de alta resolución que muestra extensa opacidad alveolar en la región central parahiliar bilateral y vidrio esmerilado en tercio superior de ambos pulmones (Figura 4); siendo llevada a fibrobroncoscopia en la que se encontraron cambios por hemorragia alveolar y documentación de hemosiderófagos en 60% de las células recolectadas en el lavado broncoalveolar.

Simultáneamente presentó nuevamente deterioro de la función renal y oliguria progresiva lo que se realizaron nuevamente cuatro sesiones de plasmaféresis alcanzando la resolución de los infiltrados pulmonares con normalización de los azoados y normalización del gasto urinario (Tabla 1), realizando biopsia renal con hallazgos en microscopia electrónica que muestran frecuentes depósitos subendoteliales e intracapilares, así como en mesangio de subestructuras que sugieren la presencia de crioglobulinas y glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I.

Tabla 1. Evolución de paraclínicos.

	Ingreso	8 días	15 días	22 días	Egreso (día 30)	2 meses control
Creatinina	0.7 mg/dL	2.54	1.1	2.47	1	1.1
BUN	12 mg/dL	80	21	83.4	16	22
Depuración de creatinina 24 h		12.3 ml/min				
Proteínas en 24 h		0.74 g				
Proteínas en uroanálisis		100 mg/dL	30			Negativo
Sedimento urinario		Hematis 10 - 20 x campo				Negativo

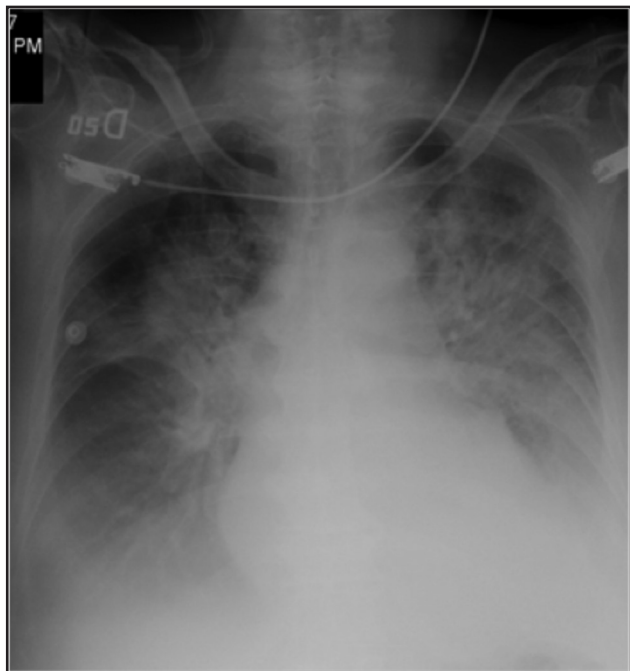


Figura 3. Radiografía de tórax con presencia infiltrados de ocupación alveolar difusos , derrame pleural bilateral.

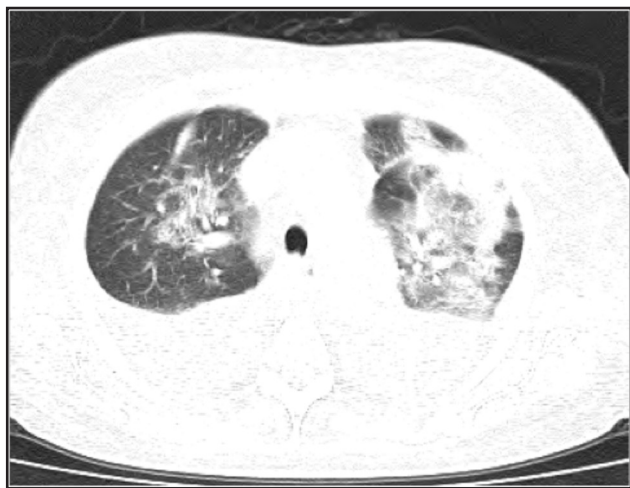


Figura 4. TAC de tórax de alta resolución con evidencia de infiltrados alveolares en parches y derrame pleural bilateral.

Se consideró diagnóstico de síndrome pulmón-riñón, para el cual se solicitaron estudios de autoinmunidad, documentando únicamente factor reumatoide positivo de 71.9 UI/ml, con anticuerpos anticitrulínicos, anticuerpos nucleares, anticuerpos anticitoplasma ANCA y antimembrana basal glomerular negativo. Se encontraron crioglobulinas positivas, así como una concentración de Inmunoglobulina M en 259 mg/dL (valor de 40 – 230 mg/dL) con banda monoclonal Ig M Kappa, con demás inmunoglobulinas normales. Ante lo cual se solicitaron estudios para establecer la etiología de la crioglobulinemia, con estudios de médula ósea, perfil para hepatitis infecciosas y VIH negativos.

Finalmente se dejó manejo con prednisolona 50 mg día, y con un control por reumatología a los dos meses con pruebas de función renal normales, sin evidencia de proteinuria y tasa de filtración normal y sin nuevos episodios de hemorragia alveolar; no se cuentan con valoraciones siguientes.

Discusión

Desde la primera descripción de un caso en 1919 realizada por Ernest Goodpasture, en un hombre de 18 años que falleció por hemorragia pulmonar masiva y glomerulonefritis aguda durante la epidemia de influenza a comienzos del siglo XX; se ha considerado a esta entidad como de alta morbilidad (sólo el síndrome de Goodpasture ha sido responsable de 20% de las glomerulonefritis rápidamente progresivas) y mortalidad, (50-70% en pacientes con hemorragia alveolar y nefritis por Lupus) (1, 2), lo cual obliga a un reconocimiento temprano de la enfermedad acompañado de la búsqueda de factores desencadenantes, y realizar intervenciones terapéuticas tempranas.

Este síndrome cursa con la inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos de pequeño calibre de dichos órgano, ocasionada por la presencia de autoanticuerpos como el anticuerpo anti membrana basal glomerular (descrito en enfermedad de Goodpasture) o anticuerpos contra el DNA de doble cadena (en lupus eritematoso sistémico) sumado a la respuesta inmune Th1 y Th17 con activación de linfocitos, al igual que la cascada del complemento por la vía alterna (1, 3)

Igualmente, existen otros anticuerpos como son anticitoplasma de neutrófilos ANCA, los cuales prevalecen en la mayoría de los pacientes con síndrome pulmón-riñón, interviniendo en patologías como la granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica y síndrome de Churg Strauss y la ausencia de estos se ha descrito en patologías como la púrpura de Henoch Schonlein, nefropatía por Ig A, crioglobulinemia mixta y enfermedad de Behcet (1,4). Otras causas menos frecuentes son los medicamentos como el propiltiouracilo, hidralazina, alopurinol y sulfasalazina entre otros (1). Su diagnóstico obliga a la toma de estudios serológicos de autoinmunidad (anti MBG, antiDNA de doble cadena, factor reumatoideo, anticuerpos nucleares extractables) en un paciente con clínica compatible dada por tos y disnea acompañado de descenso en los niveles de hemoglobina, sumado al deterioro en la función renal de forma súbita (1, 5).

La crioglobulinemia es descrita como una causa del síndrome pulmón-riñón con ANCA negativos, y genera dicha alteración por la presencia de crioglobulinas, las cuales son inmunoglobulinas que se precipitan a temperaturas menores de 37° Celsius(6,7). Dicha enfermedad se clasifica por medio del análisis inmunohistoquímico de anticuerpos así: tipo I, con predominio monoclonal de Ig M o Ig G en un 15% de los casos, tipo II, una mezcla de Ig M monoclonal e Ig G policlonal y con presencia de factor reumatoideo positivo en un 50-60% de los pacientes, y la tipo III combinando Ig M

e Ig G policlonal; considerando estas dos últimas categorías como parte de las crioglobulinemias mixtas (4, 7, 8).

El espectro clínico de esta entidad abarca desde la triada de artralgias, púrpura y debilidad, presentes en el momento del ingreso de la paciente, así como un síndrome de hiperviscosidad secundario a las crioglobulinas circulantes con cefalea, hemorragia retinianas, epistaxis, falla renal, fenómeno de Raynaud e inclusive la presencia de úlceras en extremidades inferiores con cambios de coloración ocre en piel y hallazgos histológicos en biopsias que reporta vasculitis leucocitoclástica, sin existir franca correlación entre los niveles séricos de crioglobulinas con la actividad de la enfermedad; hasta la vasculitis crioglobulinémica que muestra lesiones purpúricas, dolor articular y factor reumatoideo positivo pero con anticuerpos anticitrulínicos negativos (6, 8).

El compromiso renal de la crioglobulinemia es dado por el depósito de complejos inmunes así como la precipitación de crioglobulinas en la vasculatura en forma de trombos (9), observando proliferación endocapilar difusa con infiltración de células mononucleares, proliferación mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular (4, 9, 10). Se ha llegado a describir hasta en un 20% de los pacientes, con evidencia de proteinuria con síndrome nefrótico, así como hematuria con o sin síndrome nefrítico y falla renal progresiva (6, 11, 12), con cambios histológicos como glomerulonefritis membranoproliferativa -como fue documentado en la paciente del caso-, mesangioproliferativa y focal, o membranosa (4, 12).

Se han descrito alteraciones pulmonares en menos del 5% de los pacientes con crioglobulinemia (6) que es secundario al fenómeno de vasculitis que involucra vasos de mediano y pequeño tamaño (13), manifestándose como tos seca y disnea de pequeños a moderados esfuerzo, inclusive encontrando en el lavado broncoalveolar de estos pacientes el predominio de macrófagos, comprometiendo el intersticio y llevando a fibrosis pulmonar (6, 8). Incluso se ha descrito la presencia de hemorragia alveolar con hemoptisis, disnea, falla respiratoria e infiltrados difusos pulmonares, confirmándola con la presencia de hemosiderófagos en lavado alveolar (14, 15), compatibles con la clínica y los hallazgos histológicos observados durante la hospitalización de la paciente.

Una vez se documenta la presencia de crioglobulinas, se deben descartar causas secundarias de este fenómeno, dado que hasta un 90% de los pacientes con crioglobulinemia tipo II o III tienen infección por el virus de hepatitis (6, 16), al igual que otras entidades infecciosas como virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B e incluso causas autoinmunes como el síndrome de Sjögren o Lupus eritematoso sistémico (6-8). Al igual que se debe considerar la presencia de neoplasias hematológicas como macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple o leucemia linfocítica crónica principalmente en la tipo I (6, 15, 16).

Dentro de las estrategias terapéuticas para dicha entidad

se encuentran los inmunosupresores como corticoides y ciclofosfamida, hasta el uso de anticuerpos monoclonales (17, 18). La plasmáferesis es una alternativa no solo para el compromiso renal sino también para la presencia de otras manifestaciones clínicas como las úlceras en miembros inferiores, dada la reducción de crioglobulinas circulantes y de complejos inmunes (6,18). En el caso de la paciente previamente descrita, se observó el inicio de pulsos de metilprednisolona sin una respuesta efectiva, con marcada mejoría luego del inicio de plasmáferesis, continuando con corticoide oral sin tener nuevamente agudización de la función renal o compromiso pulmonar.

Al observar la evolución de la paciente durante su estancia se pueden encontrar hallazgos clínicos que sustentan el diagnóstico de crioglobulinemia tipo I (con pico de inmunoglobulina M monoclonal) tales como dolor articular, petequias y factor reumatoideo positivo con anticuerpos citrulínicos negativos, los cuales se enmarcan dentro del cuadro de vasculitis crioglobulinémica previamente mencionado. Igualmente, la presencia del síndrome pulmón-riñón dado por falla renal aguda con evidencia de glomerulonefritis membranoproliferativa -junto a los depósitos de subestructuras sugestivas de crioglobulinas en el mesangio - y hemorragia alveolar que mejoran con el uso de plasmáferesis y posterior uso de corticoide oral son características descritas en estos pacientes.

Como conclusión, se considera a la crioglobulinemia como uno de los diagnósticos diferenciales en el síndrome pulmón riñón, y la utilidad de realizar este diagnóstico radica en la posibilidad de brindar un tratamiento eficaz considerando la alta presencia de entidades susceptibles de manejo que se asocian a esta patología (tratamiento antiviral en el caso de hepatitis infecciosas, inmunosupresores en enfermedades autoinmunes y quimioterapia en el caso de neoplasias hematológicas).

Referencias

1. Papisir SA, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Rousos C. Bench-to bedside review: Pulmonary-renal syndromes – an update for the intensivist. *Crit Care* 2007; **11** : 213-224.
2. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine* (Baltimore) 1997; **76**: 192-202.
3. Otten MA, Groeneveld TW, Flierman R, Rastaldi MP, Trouw LA, Faber-Krol MC et al. Both complement and IgG Fc receptors are required for development of attenuated antiglomerular basement membrane nephritis in mice. *J Immunol* 2009; **183**: 3980-3988.
4. McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, Wathen C, Luqmani R. Pulmonary-renal syndromes. *Resp Physiol Med* 2011; **10**: 1413-21.
5. Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev* 2010; **9**: 657-60.
6. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012; **28**: 348-60.
7. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; **14**: 29-35.
8. Tedeschi A, Barattè C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Reviews* 2007; **21**: 183-200.
9. Kiremitci S, Calayoglu R, Ensari A, Erbay B. Pathologist's puzzle: Membranoproliferative glomerulonephritis-like features in cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Pathol Res Pract* 2012; **208**: 254-258.

10. **Alpers CE, Smith KD.** Cryoglobulinemia and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; **17**: 243-249.
11. **Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP.** The Clinical and Morphologic Spectrum of Renal Cryoglobulinemia. *Medicine* (Baltimore) 2002; **81**: 398-409.
12. **Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougnot B et al.** Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine* (Baltimore) 2009; **88**: 341-8.
13. **Ferri C.** Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008; **16**: 1-17.
14. **Perelló R, Supervía A, Nolla J, Vázquez A, Torrente V, Gutiérrez J.** Alveolar haemorrhage and hepatitis virus C related mixed cryoglobulinemia. Report of three cases. *An Med Interna* 2005; **22**: 529-31
15. **Bertorelli G, Pesci A, Manganelli P, Schettino G, Olivieri D.** Subclinical pulmonary involvement in essential mixed cryoglobulinemia assessed by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1991; **100**: 1478-9
16. **Adinolfi LE, Utili R, Attanasio V, Zampino R, Ragone E, Tripodi MF et al.** Epidemiology, clinical spectrum and prognostic value of mixed cryoglobulinaemia in hepatitis C virus patients: a prospective study. *Ital J Gastroenterol* 1996; **28**: 1-9.
17. **Ramírez MA, Ramos CC, Bellido D.** Cryoglobulinemia with acronecrosis not associated with hepatitis C infection: a case report. *Reumatol Clin* 2012; **8**: 84-6.
18. **Ramunni A, Lauletta G, Brescia P, Saliati MT, Montrone M, Chironna M et al.** Double-filtration plasmapheresis in the treatment of leg ulcers in cryoglobulinemia. *J Clin Apher* 2008; **23**: 118-22.