

Conferencia clinicopatológica de la SEMI

Coordinadores: Dres. Ramón Pujol Farriols y Miguel Aranda Sánchez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

4 de abril de 2006

Discusión clínica: A. Vidaller

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Patólogo: F. Javier Menarguez e Y. Castro

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Una mujer de 65 años ingresó en el hospital por presentar edemas maleolares, aumento del perímetro abdominal, disminución de la diuresis y disnea nocturna de una semana de evolución. Además refería astenia y pérdida de 10 kg de peso. Sus familiares referían en los días previos bradipsiquia y falta de atención.

Tenía antecedentes de asma bronquial, alergia a aspirina, hipercolesterolemia y hepatitis crónica por virus C genotipo 1b no tratada y sin episodios de descompensación. Cuatro meses antes del ingreso se detectó la presencia de crioglobulinas en el suero. Realizaba vida activa e independiente y no presentaba deterioro cognitivo. Recibía tratamiento con broncodilatadores inhalados, vitamina E, ácido ursodesoxicólico, pantoprazol y lorazepam.

La tensión arterial (TA) a su ingreso era de 190/100, pulso de 74 lpm, no presentaba estado febril y estaba taquipneica. Era una paciente obesa y se mostraba consciente y orientada. No se palpaban adenopatías ni bocio. En la auscultación pulmonar tenía sibilancias, roncus dispersos y crepitantes bibasales. Los ruidos cardíacos eran rítmicos y sin soplos. La exploración abdominal era normal, sin semiología de ascitis. Presentaba edemas maleolares y pretibiales bilaterales. La exploración neurológica no mostró signos de focalidad y no presentaba lesiones cutáneas.

La analítica mostraba hemoglobina de 12,2 g/dl; hematocrito, 35%; VCM, 88,7 fl; plaquetas, 133.000/mm³; leucocitos, 7.500/mm³ con fórmula normal; VSG, 25 mm; glucosa, 82 mg/dl; urea, 78 mg/dl; creatinina, 1,1 mg/dl; bilirrubina total, 0,7 mg/dl; AST, 50 UI/l; ALT, 60 UI/l; fosfatasa alcalina, 60 U/l; LDH, 604 UI/l; gamma-GT, 15 UI/l; sodio, 130 mmol/l, y potasio, 5 mmol/l. El total de proteínas alcanzaba los 4,5 g/dl y la albúmina 2,6 g/dl. La gasometría respirando aire ambiente mostraba un pH de 7,40; pCO₂: 35 mmHg; pO₂: 77 mmHg; bicarbonato: 21,9 mmol/l, y sat. O₂: 95,4%.

En la radiografía de tórax se apreciaba cardiomegalia con borramiento perihilar bilateral, engrosamientos bronquiales y un pequeño derrame pleural bilateral (fig. 1). El electrocardiograma (ECG) fue normal.

Se inició tratamiento con IECA, furosemida, broncodilatadores y oxigenoterapia. En los días siguientes presentó cefalea, alternando episodios de agitación

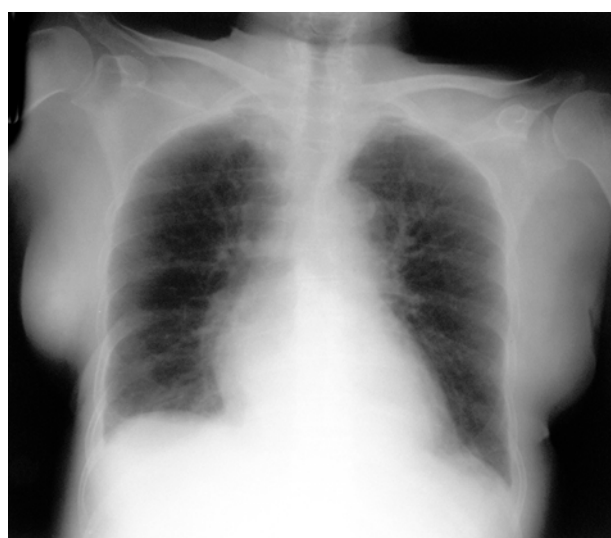


Fig 1. Radiografía de tórax: cardiomegalia con borramiento perihilar bilateral, engrosamientos bronquiales y pequeño derrame pleural bilateral.

psicomotriz con otros de deterioro del nivel de conciencia. Una tomografía computarizada (TC) craneal resultó normal. Una nueva natremia fue de 121 mmol/l y se evidenció insuficiencia respiratoria.

Al quinto día del ingreso se trasladó a Cuidados Intensivos (UCI). Al ingreso en UCI la TA era de 220/110 mmHg, la temperatura axilar de 38,5° C, estaba taquicárdica, agitada, el Glasgow era de 10, las pupilas medias, isocóricas y reactivas, sin signos de focalidad neurológica ni meningismo. La espiración estaba alargada con sibilancias diseminadas, crepitantes bibasales, uso de musculatura accesoria y disociación toracoabdominal. Se detectó oligoanuria.

En la analítica destacaba un nivel de leucocitos de 16.300/mm³, con fórmula normal; dímero-D de 1.100 ng/ml (normal: 0-300); creatinina, 1,7 mg/dl; urea, 80 mg/dl; sodio de 116 mmol/l; LDH, 656 UI/l; fósforo, 4,6 mg/dl; magnesio, 1,6 mg/dl; calcio, 7,8 mg/dl; osmolaridad en sangre, 263 mOsm/l, y en orina, 332 mOsm/l, y ácido láctico, 1,3 mmol/l. La determinación de T4 libre fue de 1,1 ug/dl; TSH, 1,39 mU/l. La prueba de Synacten presentaba cortisol basal de 17,2 ug/dl; a los 30 minutos, 26,8 ug/dl, y a

los 60, 23,7 ug/dl. El proteinograma mostraba un total de proteínas que alcanzaba los 4,5 g/dl, albúmina de 2,6 g/dl, 8% de alfa1-globulinas, 23,5% de alfa2, 13,5% de beta y 6% de gammaglobulinas. Se detectó una pequeña banda monoclonal en la zona de estas últimas. En el estudio inmunitario destacaba: crioglobulinemia mixta monoclonal IgM-Kappa con criocrito de 7,5% y factor reumatoide en sobrenadante y crioprecipitado. Inmunofijación en suero: banda IgM-Kappa, débil. Cuantificación de inmunoglobulinas: IgG, 140 mg/dl (normal: 800-1.500); IgA, 21,3 mg/dl (normal: 90-325); IgM, 140 mg/dl (normal: 45-150); complemento: C3 de 51,5 mg/dl (normal: 86-184), C4 menor de 1,67 mg/dl (normal: 20-58); factor B del complemento 18,7 mg/dl (normal: 17-42), proteína C reactiva 21,4 mg/dl. Al tiempo que anticuerpos antinucleares, anti-DNA, antihistonas, anti-ENA, no organoespecíficos, antifosfolipídicos, antimembrana basal glomerular y ANCA fueron negativos. Las serologías para VIH, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, fiebre Q y *Chlamydia pneumoniae* también fueron negativas. La serología de virus C fue positiva. Se realizaron marcadores tumorales: CEA, 13,8 ng/ml (normal: 0,5-7); CA 125, 154 U/ml (normal: 5-35); CA 19-9, 61,4 U/ml (normal: 2,5-37), y CYFRA 21,1, 25,7 ng/ml (normal: 0,1-3,3).

La gasometría con FiO₂ del 50% mostró pH: 7,27; pCO₂: 43 mmHg; pO₂: 109 mmHg; bicarbonato: 20,2 mmol/l, y sat. O₂: 97,5%. El pH de orina era de 5,5, la densidad de 1.030, con proteinuria y hemoglobiuria positivas (proteinuria cuantificada mayor que 3 g/l) y presencia de cilindros granulosos. El sodio urinario era de 23 mg/dl y el potasio de 44 mg/dl. La determinación de benzodiacepinas fue superior a 600 ng/ml.

Se practicó una punción lumbar que dio salida a un líquido claro, acelular, con glucosa de 74 mg/dl y proteínas 21,4 mg/dl. El cultivo fue negativo. En la radiografía de tórax no se observaron cambios respecto a la anterior. Se realizó un ecocardiograma que fue normal y una monitorización invasiva que demostró gasto cardíaco disminuido y disminución de la precarga. Una ecografía abdominal y una nueva TC craneal no mostraron alteraciones. Se tomaron hemocultivos y urocultivo que fueron negativos. Se realizó una broncoscopia. El cultivo para bacterias y hongos y las tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes y para *Pneumocystis carinii* del lavado broncoalveolar (BAL) fueron negativos. El cultivo celular para virus del herpes simple (VHS) fue positivo. El recuento de poblaciones linfocitarias del BAL mostró predominio de linfocitos de estirpe B. Una biopsia de grasa subcutánea no mostró depósitos de amiloide.

A su ingreso en UCI precisó intubación orotraqueal y ventilación mecánica, antibioterapia empírica con amoxicilina-ácido clavulánico, expansión de volumen, cloruro sódico, broncodilatadores, vasodilatadores, diuréticos y drogas vasoactivas. Al producirse mejoría clínica y analítica se pudo extubar dos días después. Cuarenta y ocho horas más tarde presentó deterioro respiratorio brusco con broncoespasmo que requirió nueva intubación y ventilación mecánica. Una nueva

radiografía de tórax mostró un infiltrado alveolar bilateral parcheado extenso con derrame pleural bilateral. En la exploración destacó la existencia de anasarca con insuficiencia renal oligoanúrica e inestabilidad hemodinámica. Requirió hemodiálisis y perfusión de noradrenalina. Se realizaron nuevamente hemocultivos y urocultivo que fueron negativos.

En una nueva analítica destacó anemia con 2% de esquistocitos en sangre periférica, leucocitosis con desviación izquierda y trombopenia progresiva con pruebas de Coombs, directa e indirecta, negativas, LDH > 2.000, haptoglobina 191 mg/dl, ferritina 325 mg/dl, beta2-microglobulina 6 mg/l, hipoproteinemia e hipalbuminemia. En la radiografía de tórax se observó un infiltrado pulmonar bilateral extenso y progresivo (fig. 2).

Al octavo día de ingreso en UCI se inició tratamiento con corticoides a dosis altas, gammaglobulina, albúmina y se modificó el tratamiento antibiótico administrándose linezolid, piperacilina-tazobactam y aciclovir.

La evolución fue mala; presentó hipoxemia a pesar de FiO₂ del 100%, acidosis respiratoria, hipotensión refractaria a noradrenalina y fracaso renal establecido. Se detectó alteración de la coagulación con TTPA indefinido, fibrinógeno indetectable y tiempo de protrombina por encima de los 120 segundos. Falleció al día 22 del ingreso. El mismo día del fallecimiento se realizó biopsia de médula ósea que mostró ausencia de granulomas o parásitos, sin signos de mielofibrosis ni imágenes de infiltración neoplásica, hematopoyética o depósito de crioglobulinas. La tinción para material amiloide fue negativa. El estudio citológico era de aspecto reactivo con hiperplasia macrofágica.

Doctor Antonio Vidaller

Los datos de la historia clínica y los hallazgos de laboratorio son diagnósticos de crioglobulinemia mixta

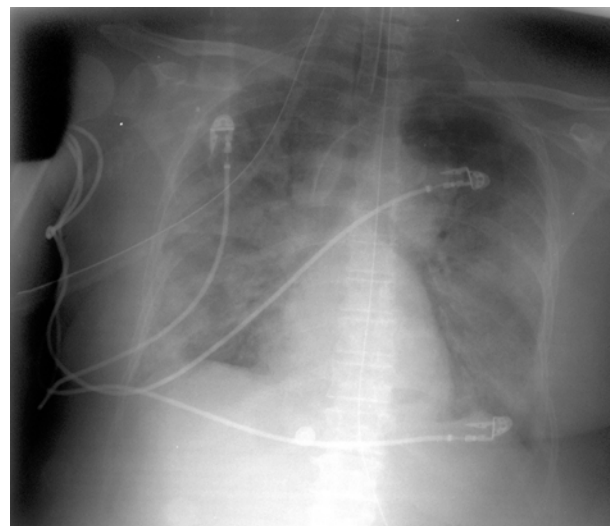


Fig 2. Radiografía de tórax: infiltrado pulmonar bilateral extenso y progresivo.

tipo II asociada a hepatopatía crónica por virus C, constituyendo la manifestación extrahepática más frecuente y grave¹. El virus C tiene dos características inmunológicas que explican su patogenicidad; por un lado, impide la eliminación inmune del mismo y al mismo tiempo estimula la producción de factor reumatoide monoclonal. Esta segunda característica es la responsable de la crioglobulinemia tipo II.

Las crioglobulinas son proteínas que precipitan de modo reversible con el frío. Fueron descritas en el año 1933 por Wintrobe y Buell² en una paciente con mieloma. Posteriormente, Meltzer et al³ en 1966 describieron a 9 pacientes con crioglobulinemia mixta esencial, caracterizada por la presencia de púrpura, artralgias, astenia, disminución de C4 y glomerulonefritis. En 1974, Brouet et al⁴ clasificaron las crioglobulinemias en tres tipos: la de tipo I, que corresponde a una inmunoglobulina monoclonal sin actividad de factor reumatoide y que se asocia a enfermedades malignas del sistema hematológico; la de tipo II consistente en IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad de factor reumatoide, y la de tipo III, con componentes policlonales IgG e IgM, asociadas a enfermedades autoinmunes e infecciosas.

Históricamente y desde un punto de vista clínico la crioglobulinemia se ha clasificado como esencial si no se asocia a ninguna otra entidad y secundaria cuando acompaña a enfermedades hepáticas crónicas, infecciones, enfermedades autoinmunes o linfomas. La crioglobulinemia mixta tipo II es una vasculitis sistémica de pequeño vaso.

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN. Es la causa más frecuente de hepatitis en España, cifrándose su prevalencia en la población general en torno al 1,5%-2%. La historia natural y la evolución de la infección por el VHC no se conocen con exactitud. Frecuentemente se asocia a múltiples manifestaciones extrahepáticas^{5,6}, incluyendo crioglobulinemia mixta, porfiria cutánea tarda⁷, glomerulonefritis membranoproliferativa⁸, tiroiditis autoinmune⁹, síndrome de Sjögren y liquen plano. Varios autores constatan que las anomalías inmunológicas extrahepáticas en la hepatitis crónica por el VHC no guardan relación con los diferentes serotipos del virus¹⁰.

Las manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia mixta comprenden¹¹ púrpura palpable (88%-100% de los casos), artralgias (50%-90%), debilidad (67%-100%), afectación hepática (62%-88%), afectación renal (8%-54%) y afectación neurológica (neuropatía periférica en 30%). Los valores de crioglobulinas, factor reumatoide y C4 no constituyeron un factor pronóstico en estos estudios. Las manifestaciones extrahepáticas del VHC se relacionan con el HLA-DR⁶. Asimismo, el VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) sérico tiene un papel fundamental en la patogénesis de las vasculitis graves asociadas a la crioglobulinemia mixta asociada a VHC.

En nuestra experiencia¹² en una serie de 160 pacientes con vasculitis encontramos crioglobulinas en el 25,4%, presentando la mayoría de estos pacientes elevación de la concentración de factor reumatoide y disminución de C4. En el 80% de estos pacientes se

documentó infección por VHC asociada. Analizando los factores pronósticos, la presencia de crioglobulinas supuso un riesgo relativo ajustado de 32,08 de desarrollar una vasculitis crónica.

Sene et al¹⁰ analizaron la evolución de 125 pacientes con crioglobulinemia mixta tipo II asociada a VHC y documentaron que, en la mitad de los casos, la aparición de síntomas se asoció a edad avanzada, mayor duración de la infección por VHC y aumento del nivel sérico de crioglobulinemia.

Ferri¹³ analizó los datos demográficos, clínicos, serológicos y de supervivencia en 231 pacientes con crioglobulinemia mixta. Durante el seguimiento, 97 pacientes (33%) fallecieron debido a nefropatía, 23% por enfermedad maligna, 13% por afectación hepática y 13% por vasculitis generalizada.

El diagnóstico diferencial es con otras vasculitis como la enfermedad de Churg Strauss, la granulomatosis de Wegener, las vasculitis de pequeño vaso o la enfermedad de Schonlein Henoch. La paciente no tenía criterios clínicos de ninguna de estas entidades.

Respecto a la afectación renal, la glomerulonefritis membranoproliferativa se asocia a la crioglobulinemia mixta tipo II y VHC en un tercio de los pacientes. La anatomía patológica renal documenta proliferación endocapilar, infiltración por monocitos, membrana de doble contorno, depósitos eosinófilos intraluminales PAS positivos, vasculitis de vaso de pequeño calibre y depósitos subendoteliales en la microscopía electrónica¹⁴. Se debe al depósito de complejos inmunes conteniendo factor reumatoide monoclonal. Clínicamente se caracteriza por hipertensión, proteinuria e insuficiencia renal, hallazgos que presentaba la paciente. Otros tipos de afectación renal menos frecuentes son nefropatía membranosa y glomerulonefritis focal y segmentaria.

La afectación neurológica de la paciente podría ser otra manifestación de la crioglobulinemia. Aunque es más frecuente la afectación del sistema nervioso periférico en forma de mononeuritis múltiple, se ha descrito la afectación del sistema nervioso central (SNC)¹⁵ como enfermedad vascular cerebral y cuadros encefalopáticos. También se han encontrado alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas. La punción lumbar puede estar alterada o bien ser normal y la resonancia magnética nuclear (RMN) craneal muestra signos de isquemia. Se han descrito dos casos de vasculitis sistémica con afectación del SNC en el curso de la crioglobulinemia tipo II. No obstante, en nuestro caso no puede descartarse que la afectación neurológica fuera secundaria a un problema metabólico (hiponatremia e insuficiencia renal).

La afectación pulmonar puede ser otra manifestación extrahepática del VHC. En el curso evolutivo de la crioglobulinemia tipo II existen casos de crisis hipertensiva con edema agudo de pulmón¹⁶ y hemorragia pulmonar, considerándose ésta un factor de mal pronóstico¹⁷. Los datos de que disponemos no sugieren vasculitis o alveolitis.

La paciente presentaba fiebre, infiltrado alveolar bilateral e hipoxia, por lo que no puede descartarse que se trate de una infección oportunista en una paciente

inmunosuprimida por su enfermedad de base y en situación clínica de gravedad. Los cultivos convencionales son negativos, siendo positivo el cultivo para virus del herpes simplex (VHS). Otros virus como el citomegalovirus, el virus varicela-zóster y el propio VHS pueden causar infecciones respiratorias en el huésped inmunocomprometido¹⁸.

El diagnóstico de infección pulmonar por VHS es difícil. Un cultivo positivo aislado no es diagnóstico de enfermedad invasiva. No obstante, se ha descrito como causa de distrés respiratorio. En un estudio reciente, Daubin et al¹⁹ documentaron VHS en 12 de 39 pacientes intubados con ventilación asistida. Otros autores como Verheij et al²⁰ sugieren que si la permeabilidad capilar es normal, el aislamiento de VHS del pulmón puede ser debido a reactivación del mismo y no a infección primaria invasiva. Sin la realización de una biopsia pulmonar, que obviamente no pudo practicarse, no puede afirmarse con total seguridad el papel patogénico del VHS.

Las alteraciones hematológicas (anemia, trombopenia) pueden relacionarse con el VHC y la crioglobulinemia tipo II. Ramos Casals et al²¹ describieron varios casos en los que éstos suelen ser factores de mal pronóstico. En nuestra paciente puede descartarse la púrpura trombótica trombocitopénica al observarse sólo 2 esquistocitos por campo.

Estudios recientes han demostrado una mayor incidencia de enfermedad linfoproliferativa en los pacientes con VHC. Matsuok et al²² realizaron un metaanálisis de 23 estudios que incluyó a más de 4.000 pacientes con linfoma no Hodgkin, siendo 5,7 veces más frecuente en pacientes con VHC que en los individuos seronegativos.

Entre el 5% y el 10% de los pacientes con crioglobulinemia mixta asociada al VHC desarrollarán diferentes tipos de linfoma B no Hodgkin: linfoma difuso, linfoma de célula grande, linfoplasmocítico de la zona marginal y del manto²³. El riesgo de desarrollar linfoma es 35 veces mayor²⁴. Este tipo de linfoma tiene una mayor afectación extranodal (hígado y glándulas salivares). La patogenia puede relacionarse con el estímulo persistente de las células B por el VHC, con expansiones clonales posteriores y mutaciones²¹.

El VHC ejerce un efecto inhibitorio sobre la apoptosis de las células B a través de una mayor expresión del bcl-2²⁵. Se ha observado la regresión de diferentes tipos de linfoma asociados al VHC tras el tratamiento con interferón y ribavirina, lo que sugiere una relación causal entre ambos procesos²⁶.

El diagnóstico de linfoma en esta paciente es poco probable dado que no tenía adenopatías ni esplenomegalia y la biopsia ósea fue normal.

La amiloidosis es otro diagnóstico descartable ya que era hipertensa; el ecocardiograma era sugestivo de cardiopatía hipertensiva y no se observaron depósitos de amiloide ni en la grasa subcutánea ni en la biopsia ósea.

Respecto a la positividad de los diversos marcadores tumorales, no hay datos clínicos ni de imagen que sugieran la existencia de una neoplasia digestiva o ginecológica. Este hecho, junto a la baja especificidad de

la mayoría de ellos, hace que carezcan de valor diagnóstico en esta paciente.

La hipogammaglobulinemia puede estar asociada con la hepatopatía crónica por virus C y la crioglobulinemia tipo II^{27,28}.

Los aspectos fundamentales del tratamiento de la crioglobulinemia mixta tipo II asociada al VHC deben incluir el tratamiento de la infección por el VHC y las manifestaciones autoinmunes asociadas²⁹. En los pacientes asintomáticos no es necesario, siendo suficiente los controles periódicos. En los casos con manifestaciones sistémicas (púrpura, artralgias, mono-neuritis múltiple, etc.) debe iniciarse tratamiento con interferón, ribavirina y dosis bajas de corticoides. Diversos autores aconsejan el uso de inmunosupresores³⁰. El uso de la plasmaféresis puede ser muy útil dependiendo del grado de afectación de la crioglobulinemia. Recientemente se han descrito varios casos con buena respuesta al tratamiento con rituximab³⁰, que es anticuerpo anti-CD20 selectivo de los linfocitos B. Respecto al tratamiento usado en esta paciente con gammaglobulinas, se sabe que la presencia de hipogammaglobulinemia con una banda monoclonal asociada puede favorecer la precipitación de crioglobulinas con empeoramiento de la función renal y vasculitis cutánea^{31,32}.

La paciente falleció a los 22 días de su ingreso por un fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada en relación con crioglobulinemia tipo II asociada a VHC o infección oportunista.

Diagnósticos del doctor Vidaller

- 1) Hepatopatía crónica virus C.
- 2) Crioglobulinemia mixta tipo II.
- 3) Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I.
- 4) Vasculitis de pequeño vaso.
- 5) Infección pulmonar por herpes simplex virus.

Doctor E. Álvarez (Anatomía Patológica)

¿Alguien quiere hacer algún comentario sobre el caso antes de la discusión patológica?

Doctora S. Sánchez-Ramón (Inmunología)

El tratamiento con gammaglobulinas forma parte del tratamiento de la crioglobulinemia mixta. Esta paciente tenía insuficiencia renal e hipogammaglobulinemia severa (IgG: 140 mg/dl). Se valoró la posible existencia de una vasculitis o linfoma subyacente. La gammaglobulina se administró a una dosis y velocidad de infusión muy bajas con finalidad profiláctica y la paciente toleró bien el tratamiento.

Doctor Vidaller

En algún caso de hipogammaglobulinemia en el que se desarrolle crioglobulinemia la administración de gammaglobulina puede favorecer la precipitación de inmunocomplejos y de las crioglobulinas presentando

clínica de vasculitis con fiebre y escalofríos. El mecanismo por el cual se produce no queda claro en la literatura.

Doctora S. Sánchez-Ramón (Inmunología)

Está claramente descrito entre los posibles efectos adversos conocidos. No obstante, tenemos experiencia en tratar pacientes con insuficiencia renal con gammaglobulina por diferentes patologías y siempre hay que tener cuidado con la velocidad de infusión.

Doctor E. Junco (Nefrología)

Aunque inicialmente podía valorarse como una paciente con insuficiencia renal funcional en el contexto de una hepatopatía crónica descompensada, con una proteinuria poco valorable (en el contexto de oliguria extrema), el diagnóstico subyacente era el de una insuficiencia renal en el contexto de una crioglobulinemia con una glomerulonefritis membranoproliferativa asociada. El posible tratamiento con plasmaféresis tenía condicionantes como la gravedad de la paciente, la hipogammaglobulinemia, la inmunodepresión, todo lo cual podría empeorar con la plasmaféresis. Se optó por el tratamiento con esteroides. La confirmación de la crioglobulinemia se recibió 48-72 horas antes del fallecimiento de la paciente en una situación de fallo global. Por otro lado, comenté que en el contexto de esta paciente debía descartarse la posibilidad de linfoma.

Doctor Vidaller

Yo también opino que era mandatorio descartar linfoma.

Doctor Nuño (Nefrología)

Sorprende que el cuadro final que inicia el proceso de fallo multiorgánico sea el respiratorio. Es posible que además de la infección por herpes pudiera tener una hemorragia alveolar.

Doctor Vidaller

No lo creo. He enfocado la discusión desde el punto de vista de manifestaciones extrahepáticas del VHC. Está descrita la afectación pulmonar en forma de alveolitis, fibrosis y hemorragia pulmonar, pero creo poco probable el diagnóstico porque la paciente no tiene hemoptisis y en el lavado alveolar tampoco hay macrófagos con hemosiderina.

Doctor Nuño

Sin embargo, el cuadro es lo suficientemente importante con una insuficiencia respiratoria e hipoxemia severa como para plantear esa posibilidad asociada. Y con respecto al tratamiento, el rituximab es un tratamiento que no está suficientemente contrastado

desde el punto de vista de la evidencia. Tal vez se hubiera podido iniciar tratamiento con ciclofosfamida en este caso. Se han descrito complicaciones graves con rituximab, concretamente fallecimientos por cuadros cardiopulmonares en pacientes jóvenes, por que ha de utilizarse con una cierta cautela mientras no tengamos evidencias en estudios controlados a más largo plazo en estos pacientes.

Doctor Vidaller

Estoy de acuerdo, pero yo no hubiera administrado ciclofosfamida en la situación en que estaba la paciente. Creo que es poco probable que la afectación pulmonar sea por vasculitis, alveolitis o fibrosis pulmonar. A pesar de la sospecha de herpes, no puede diagnosticarse con total seguridad por no existir evidencia de daño citopático. En cualquier caso, tal como se hizo, yo la hubiera tratado con aciclovir.

Doctor P. Conthe (Medicina Interna)

¿Considera típico el debut clínico en este caso? ¿Cuál es la clínica inicial que debe hacer sospechar crioglobulinemia?

Doctor Vidaller

El inicio es totalmente atípico. En la mayoría de las series todos los casos tenían vasculitis cutánea en extremidades inferiores. La ausencia de este dato es llamativa. Cuando se me proporcionó el caso, la crioglobulinemia ya estaba tipificada. Sin este dato yo hubiera tomado las mismas decisiones que los médicos que trataron a la paciente.

Discusión anatomopatológica

Doctor J. Menárguez y doctora Y. Castro

La autopsia se restringió a tórax y abdomen. Se trataba de una mujer de edad media, obesa, con palidez de piel y mucosas y en estado de anasarca.

Los riñones estaban aumentados de peso (350 g; valor normal: 220-235 g). El estudio histológico reveló una patología consistente en glomérulos de aspecto hiper celular debido a la presencia de numerosos elementos monocíticos-macrofágicos y de leucocitos polimorfonucleares. El hallazgo fue confirmado mediante tinciones inmunohistoquímicas para CD68 y mieloperoxidasa. El dato más llamativo lo constituía la presencia de numerosos trombos hialinos intravasculares PAS positivos correspondientes a crioglobulinas (fig. 3). Mediante técnica de inmunofluorescencia directa se apreciaban depósitos de IgM (+2/3) e IgG (+2/3), Kappa (+2/3) y Lambda (+2/3), así como depósitos de C3 (+1/3) y C1q (+1/3), tanto en la membrana basal glomerular como en los pseudotrombos. Las tinciones inmunohistoquímicas confirmaron la presencia de IgM e IgG en los lugares comentados y, en ocasiones, también en el intersticio. El estudio con microscopía electrónica confirmó los hallazgos pre-

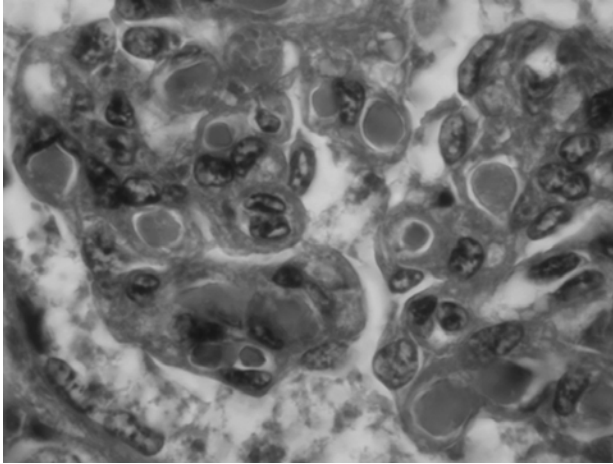


Fig 3. Glomérulo hipercelular con abundantes trombos hialinos intravasculares (tricromico de Masson).

vios (fig. 4). No se apreciaron imágenes de vasculitis. Los túbulos mostraban imágenes de nefrosis osmótica. Estos hallazgos son los descritos en la glomerulopatía asociada a crioglobulinemia mixta tipo II33.

La crioglobulinemia mixta afecta a vasos de pequeño calibre. Su distribución anatómica tiende a ser diferente a la de otras vasculitis, con una afectación predominantemente cutánea, pulmonar, neurológica, musculoesquelética y pulmonar³⁴. En este caso se detectó vasculitis en bazo y pulmón, con presencia de infartos esplénicos recientes, siendo negativo el estudio de la piel.

Los pulmones pesaban en conjunto 1.900 g (VN: 620 g). El parénquima pulmonar aparecía difusamente aumen-

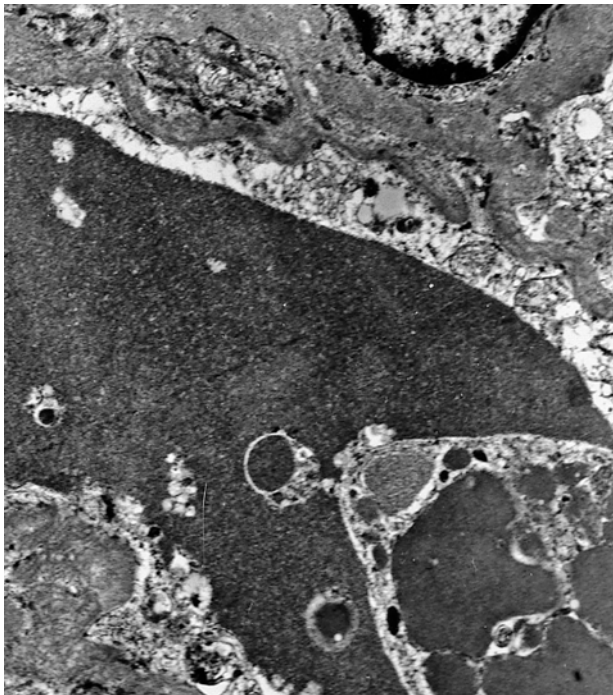


Fig. 4. Riñón: trombo hialino intracapilar en vías de fagocitosis (microscopía electrónica).

tado de consistencia con aspecto gomoso, sin fenómenos tromboembólicos ni cavitaciones. El estudio histológico mostró, en algunas áreas, membranas hialinas prominentes, con pérdida del revestimiento alveolar. En otras áreas el revestimiento se hallaba sustituido por neumocitos hipertróficos, o incluso por epitelio bronquiolar, con llamativos fenómenos regenerativos que justificaban el aumento detectado de los marcadores tumorales (técnicas inmunohistoquímicas). El intersticio aparecía edematoso y aumentado de tamaño. En otras zonas se apreciaban espacios aéreos distales con fenómenos de fibrosis en fase de organización incipiente y parénquima con fenómenos de necrosis coagulativa reciente y abundantes leucocitos polimorfonucleares. No se encontraron inclusiones citopáticas virales. En estas zonas se apreciaban numerosas imágenes de vasculitis leucocitoclástica probablemente atribuibles a un origen séptico. También se apreciaba, ocasionalmente, material que sugiere la posibilidad de haber correspondido a crioglobulinas y trombos recientes en algunos vasos.

Estos cambios están relacionados con un daño alveolar difuso severo, en diferentes estadios evolutivos, siendo una de las causas más frecuentes la etiología infecciosa³⁵. En este caso, el daño era atribuible fundamentalmente a una infección por VHS. Sin embargo, dada la ausencia de inclusiones citopáticas únicamente fue posible demostrar su presencia mediante tinciones inmunohistoquímicas con anticuerpos específicos, mostrando una señal específica en numerosos macrófagos y elementos epiteliales descamados en las zonas necróticas (fig. 5).

La mucosa traqueal aparecía denudada y en su lugar se apreciaba una escara necroinflamatoria, con calcificación distrófica superficial.

El esófago mostraba en toda su extensión numerosas ulceraciones superficiales amarillentas. Al igual que en la tráquea, las tinciones específicas mostraban material antigénico viral en las glándulas seromucosas y en los ductos remanentes dilatados.

El estudio del hígado reveló una arquitectura global mantenida, sin presencia de puentes portoportales ni

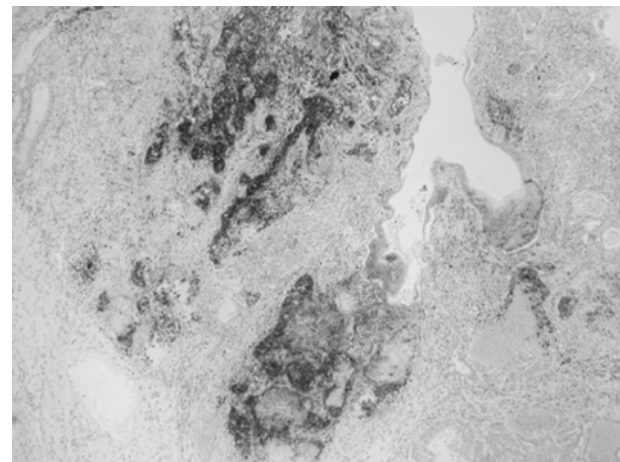


Fig 5. Pulmón: área de necrosis lobulillar. Infección por el virus del herpes simple puesta de manifiesto mediante tinción inmunohistoquímica específica.

portocentrales, destacando frecuentes infiltrados portocentrales a expensas de elementos linfoides maduros de núcleo irregular que apenas desbordaban la lámina limitante. Se acompañaban de células plasmáticas discretamente atípicas. No se evidenciaron cuerpos de Dutcher y los lobulillos hepáticos mostraban discretos infiltrados inflamatorios con ocasionales hepatocitos necróticos. No había fenómenos de colostasis. El aspecto global era básicamente superponible al de la biopsia previa.

El estudio inmunohistoquímico en cortes parafrinados de la población linfoides mostraba un predominio de elementos de estirpe B, con un perfil antigénico compatible con elementos de la zona marginal (CD20/CD79a⁺, CD3/CD5/CD10/CD23⁻), acorde con los hallazgos descritos en las proliferaciones linfoides asociadas a las crioglobulinemias asociadas al VHC. Mediante tinciones inmunohistoquímicas e hibridación *in situ* con sondas monocatenarias de ADN específicas para ARN de inmunoglobulinas se pudo demostrar que la población plasmacítica estaba constituida predominantemente por elementos IgG e IgM, con un sesgo significativo a favor de cadenas kappa (fig. 6). En la pulpa roja del bazo había una plasmacitosis IgG e IgM, sesgada también significativamente a favor de cadenas kappa.

La investigación mediante PCR del gen IgH (FR2/VJ) en hígado y bazo mostró dos reordenamientos clonales similares (250/256 pb) tanto en hígado como en bazo correspondientes a la población productora de IgMK (fig. 7).

Hasta el 92% de las crioglobulinemias mixtas tipo II se asocian a infección por el VHC¹³ y pueden llegar a detectarse hasta en el 50% de los sujetos seropositivos³⁶. Su presencia implicaría la existencia de clones B no necesariamente neoplásicos desde el punto de vista clínico, productores de IgM y con actividad factor reumatoide. En casi todos los casos y con independencia de una presentación clínica linfomatosa convencional, se trata de procesos linfoproliferativos de bajo grado, con fenotipo de zona marginal y con

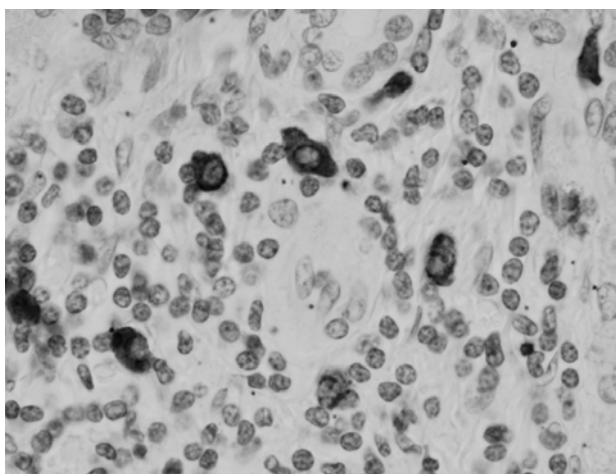


Fig 6. Bazo: infiltrados linfoides portales. Población plasmacítica clonal IgMK puesta de manifiesto mediante técnica de hibridación *in situ* para RNA de inmunoglobulinas.

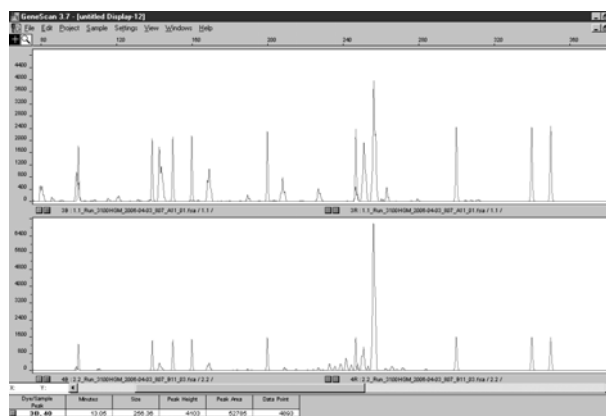


Fig 7. PCR gen IgH (FR2/VJ): reordenamientos clonales idénticos en hígado y bazo (electroforesis capilar. Programa Genescan).

una afectación predominantemente esplénica o de zonas MALT³⁷. Se supone que se trata de proliferaciones con un tiempo de latencia de aparición largo, quizás de hasta 15 años³⁸.

El conjunto de hallazgos clínicos, morfológicos y moleculares posicionan los procesos linfoproliferativos asociados al VHC dentro del grupo de neoplasias linfoides que surgen como consecuencia de una estimulación antigénica repetida de diversos agentes y no como consecuencia de la integración de agentes infecciosos en el interior de la célula como en el caso del VEB, HTLV-I, VIH o HHV8³⁹. El paradigma lo constituyen los linfomas MALT gástricos que surgen en el seno de una infección crónica por *Helicobacter pylori* y que responden a antibioterapia específica, al menos en sus estadios iniciales.

El VHC podría inducir de forma T-independiente la proliferación de elementos linfoides B de fenotipo correspondiente a la zona marginal, de tal manera que las poblaciones emergentes portarían receptores B específicos (BCR) para el VHC y serían responsables de la producción de las crioglobulinas. Evidentemente debe existir algún evento molecular adicional que explique el paso a linfomas clínicos, en lo que debe constituir un espectro clínico-patológico continuo de proliferaciones celulares.

Tanto en el caso de los procesos linfoproliferativos crípticos como en los linfomas clínicos el reconocimiento de la infección asociada por el VHC es importante dado que probablemente una proporción considerable de casos pueden ser susceptibles de responder a terapia antiviral específica^{40,41} o a anticuerpos anti-CD20⁴². Se ha propuesto que los linfomas esplénicos de la zona marginal asociados al VHC constituyan una entidad clínico-patológica independiente⁴³.

Diagnósticos patológicos

- 1) Hepatitis crónica activa asociada a VHC (portal g I, lobulillar g II).
- 2) Glomerulopatía asociada a crioglobulinemia mixta tipo II y VHC. Vasculitis sistémica específica. Infartos esplénicos.

- 3) Proceso linfoproliferativo B de la zona marginal críptico asociado a infección por el VHC y a crioglobulinemia tipo II.
- 4) Infección por virus herpes simple. Traqueobronquitis herpética necrotizante. Bronconeumonía herpética multifocal necrotizante bilateral. Vasculitis séptica. Esofagitis herpética.
- 5) Daño alveolar difuso severo activo.
- 6) Linfadenitis reactiva inespecífica (micropoliadenopatías mediastínicas y retroperitoneales).
- 7) Hallazgos compatibles con CID y fracaso multiorgánico.
- 8) Ateromatosis aórtica discreta. Nefroangiosclerosis bilateral benigna leve.

Doctor E. Álvarez

¿Alguien quiere hacer algún comentario?

Doctora Bueno (Cuidados Intensivos)

Nuestro diagnóstico final fue que la paciente falleció de un distrés respiratorio y fracaso multiorgánico, sin poder determinar su etiología. Es posible que el VHS pudiera tener un papel patogénico. Decidimos tratarlo por la inmunodepresión de la paciente, aunque en muchas ocasiones tenemos cultivos positivos que no tratamos. En la necropsia no me queda claro cuál fue la causa final de la muerte de la paciente.

Doctor Junco

En la biopsia de médula que se realizó, ¿la ausencia de crioglobulinas tiene algún significado?

Doctor Menarguez

En mi experiencia nunca las he visto. Probablemente sea poco útil. Con respecto a la intervención anterior, yo creo que el daño por herpes sí es bastante importante. La tráquea está desnuda y observamos infección pulmonar severa en múltiples focos. No puedo afirmar que sea una única causa, pero sí que ha contribuido al fallecimiento de la paciente. No sé si el doctor Álvarez tiene alguna opinión sobre la severidad de la infección pulmonar.

Doctor Álvarez

En este caso, el pulmón era un depósito de proteínas víricas, una enorme úlcera alveolar.

Agradecimientos

Al departamento de Medicina Interna, a la Unidad de Cuidados Intensivos, a los Servicios de Nefrología, Inmunología y al propio Servicio de Anatomía Patológica del HGUGM. Las técnicas moleculares han podido ser realizadas en parte gracias al proyecto FIS PI0510⁴⁷, a la colaboración de la Unidad de Secuenciación del HGUGM (Beca de Infraestructura 01/3624 del programa de Fomento de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Instituto de Salud Carlos III, FIS) y al doctor Jesús Alba Losada (Cenbimo, Lu-

go), que cedió generosamente las sondas específicas de ADN anti-ARN de inmunoglobulinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327:1490-5.
2. Wintrobe MM, Buwell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1933;52:156.
3. Metzger M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia: clinical and laboratory study II: cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med*. 1966;40:837-56.
4. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Saligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med*. 1974;57:775-88.
5. De Rosa F. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection. Some current issues. *J Hepatol*. 2004;(40):341-52.
6. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med*. 1995;123:615-20.
7. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet*. 1993;341:788-9.
8. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1993;328:465-70.
9. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmond P, Mellor J, Ben Yahia M, André C, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med*. 1995;122:169-73.
10. Sene D, Dang QX, Agnello V. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1341-9.
11. Sansono D, Dammacof. Hepatitis C virus, cryoglobulinemia and vasculitis: immune complex relations. *Lancet*. 2005;5:227-36.
12. Sais G, Vidaller A, Jucglà A, Servitje O, Condom E, Peyri J. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study on 160 patients. *Arch Dermatol*. 1998;134:309-15.
13. Ferri C, Sebastián M, Giuglioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical and serological features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(6):355-74.
14. Beddhu S, Bastacky S, Jonson J. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:398-409.
15. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Léger JM, Maisonneuve T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS*. 2005;19(Suppl 3):S128-S134.
16. Lee LN, Lo SC, Lau HP, Jerng JS, Lin FC, Yang PC. Hepatitis C-associated cryoglobulinemia presenting with refractory hypertensive crisis and acute pulmonary oedema. *Med J Aust*. 2005;182(1):38-40.
17. Amital H, Rubinow A, Naparstek Y. Alveolar hemorrhage in cryoglobulinemia-an indicator of poor prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5):616-20.
18. Chien JW, Johnson JL. Viral pneumonias. Infection in the immunocompromised host. *Postgrad Med*. 2000;107(2):67-70, 73-4, 77-80.
19. Daubin C, Vincent S, Vabret A, du Cheyron D, Parienti JJ, Ramakers M, et al. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1116-20.
20. Verheij J, Groeneveld J, Beishuizen A, Van Lingen A, Simoons-Smit AM, Strack RJM. Herpes simplex virus type 1 and normal protein permeability in the lungs of critically ill patients: a case of low pathogenicity? *Critical Care*. 2004;8:R139-R141.
21. Ramos Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Current opinion Rheum*. 2005;17:447-55.
22. Matsuo K, Kusano A, Sugumara A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE, et al. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin lymphoma. A meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci*. 2004;95:745-52.
23. Mazzaro C, Tirelli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Dig Liver Dis*. 2005;37:219-26.
24. Monti G, Pioletti P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):101-5.
25. Vallat L, Benhamou Y, Gutiérrez M, Ghillani P, Hercher C, Thibault V, et al. Clonal B cell populations in the blood and liver of patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3668-78.
26. Libra M, De Re V, Gloghini A, Callari D, Malaponte G, Travalì S, et al. Frequency of bcl-2/IgH translocation in patients with non-Hodgkin lymphoma and chronic hepatitis C virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51:165-70.
27. De la Figuera M, Vilardell M, Marquet R, García-Bragado F, Sánchez J, Ribera E. Hepatic cirrhosis, cryoglobulinemia and hypogammaglobulinemia. *Med Clin (Barc)*. 1983;80(19):863-4.
28. Cacciatori L, Coto V, Giardina MG, Lucariello A, Subverti M, Stanziale P. Idiopathic cryoglobulinemia, membranoproliferative glomerulonephritis, hypogammaglobulinemia and raised nucleoprotein turnover. *Panminerva Med*. 1984;26(3):199-203.
29. Morra E. Cryoglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:368-70.

30. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology*. 2006;45:842-6.
31. Barton JC, Herrera GA, Galla JH, Bertoli LF, Work J, Koopman WJ. Acute cryoglobulinemic renal failure after intravenous infusion of gamma globulin. *Am J Med*. 1987;82(3 Spec No):624-9.
32. Odum J, D'Costa D, Freeth M, Taylor D, Smith N, MacWhannell A. Cryoglobulinaemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:403-6.
33. Kay J, McCluskey T. Case 31-2005: A 60-year-old man with skin lesions and renal insufficiency. *N Engl J Med*. 2005;353:1.605-13.
34. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997;337:1512-23.
35. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334-49.
36. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001; 345:41-52.
37. Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Inter Med*. 2005;165:101-5.
38. Turner NC, Dusheiko G, Jones A. Hepatitis C and B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14:1341-5.
39. Suárez F, Lortholary O, Hermine O, Lewit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal-zone B-cells: a model of antigen-driven lymphoproliferations. *Blood*. 2006;107:15 abril (pendiente de publicación).
40. Mazzaro C, Zagonel V, Monfardini S, Tulissi P, Pussini E, Fanni M, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Haematol*. 1996;94:544-50.
41. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki J-P, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Sandreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:89-94.
42. Sansonno D, de Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiochi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003;101:3818-26.
43. Saadoun D, Suárez F, Lefrere, Valensi F, Mariette X, Aouba A, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood*. 2005;105:74-6.