Hemorragia alveolar y crioglobulinemia mixta asociada al virus de la hepatitis C. A propósito de tres casos

R. PERELLÓ CARBONELL, A. SUPERVÍA CAPARRÓS, J. NOLLA SALAS¹,
A. VÁZQUEZ SÁNCHEZ¹, V. TORRENTE SEGARRA, J. GUTIÉRREZ CEBOLLADA

Servicio de Urgencias y Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital del Mar. Barcelona

ALVEOLAR HAEMORRHAGE AND VIRUS C VIRUS-RELATED
MIXED CRYOGLOBULINEMIA. REPORT OF THREE CASES

RESUMEN

La crioglobulinemia mixta asociada a virus de la hepatitis C es una entidad reconocida. Entre sus complicaciones destacan la afectación renal y pulmonar. La hemorragia alveolar es una de las formas más graves de afectación pulmonar. Su forma de presentación puede simular otro tipo de patologías.

Presentamos tres casos de crioglobulinemia asociada a virus C cuyo diagnóstico final fue de hemorragia alveolar. El primer caso corresponde a una mujer de 71 años que ingresó por disnea y hemoptisis, precisando IOT y VM. Inicialmente se orientó como neumonía y ante una caída de la hemoglobina y persistencia de infiltrados radiológicos se sospechó hemorragia alveolar. Se realizó fibrobroncoscopia a las 48 horas de iniciados los corticoides, que demostró la presencia de un 6% de hemosiderófagos. El segundo caso trata de una mujer de 64 años que consultó por disnea y lesiones vasculíticas en glúteos más insuficiencia renal. Se iniciaron antibióticos bajo la sospecha clínica de neumonía grave con mala evolución, requiriendo IOT y VM. La FBS demostró un 60% de hemosiderófagos. El tercer caso corresponde a una mujer de 67 años que ingresa por fiebre, disnea y dolor en hemitórax derecho. Se orientó como neumonía ingresando en UCI. Siguió una mala evolución que obligó a IOT y VM. Se practicó fibrobroncoscopia que mostró restos hemáticos sugestivos de hemorragia alveolar.

PALABRAS CLAVE: Hemorragia alveolar. Crioglobulinemia mixta. Virus de la hepatitis C.

ABSTRACT

Hepatitis C virus –related mixed cryoglobulinemia is a recognised entity. Renal and pulmonary involvements are severe potential complications of this disease. Alveolar haemorrhage is a form of pulmonary complication. The clinical features of the alveolar haemorrhage can mimic other pulmonary diseases.

We present three patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia associated to pulmonary symptoms that turned to be caused by an alveolar haemorrhage. The first patient was a 71-year old woman that was admitted because of hemoptysis and severe dyspnea that required mechanical ventilation. Although a pneumonia was the initial diagnoses, an alveolar haemorrhage was soon suspected based on the persistence of the pulmonary radiological infiltrates despite an adequate empirical antibiotic treatment and the presence of a progressive anemia. A fibrobronchoscopy, performed 48 hours after treatment was begun, revealed the presence of a 6% of hemosiderophages. The second patient was a 64 years old woman admitted because of dyspnea, vasculitic cutaneous lesions in gluteus and kidney failure. A severe pneumonia was suspected, antibiotic treatment was started and again the patient needed mechanical ventilation. The fibrobronchoscopy demonstrated the existence of a 60% of hemosiderophages. The third case describes a 67 year old woman that complained of fever, dyspnea and right chest pain. Similarly to the previous cases a severe pneumonia was the initial diagnoses, the patient needed to be transferred to the intensive care unit and mechanical ventilation was finally required. The fibrobronchoscopy showed remains of blood suggestive of an alveolar haemorrhage.

KEY WORDS: Alveolar haemorrhage. Mixed cryoglobulinemia. Hepatitis C virus.

Perelló Carbonell R, Supervía Caparrós A, Nolla Salas J, Vázquez Sánchez A, Torrente Segarra V, Gutiérrez Cebollada J. Hemorragia alveolar y crioglobulinemia mixta asociada al virus de la hepatitis C. A propósito de tres casos. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 529-531.

INTRODUCCIÓN

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas (Ig) plasmáticas que precipitan con el frío de manera reversible. La crioglobulinemia mixta (CM) está formada por los tipos II y III. Se denomina CM esencial aquella en la que no existe asociación con otra enfermedad. Durante años, la asociación de CM con el virus de la hepatitis C se consideraba esencial. La confirma-

ción de dicha asociación se puso de manifiesto con la demostración de la eficacia del tratamiento antiviral con interferón (1). Entre las complicaciones de la CM destacan por su gravedad la afectación renal y pulmonar, incluyendo la hemorragia alveolar (HA). Presentamos tres casos clínicos de pacientes VHC positivos que ingresaron por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a HA. En los tres casos existía CM, diagnosticándose en ese ingreso en uno de ellos. En dos de los casos

existía afectación renal. Queremos hacer hincapié en la necesidad del conocimiento de esta entidad por parte de los médicos de los Servicios de Urgencias y de las Unidades de Cuidados Intensivos, sobre todo cuando la HA es la primera manifestación de una crioglobulinemia.

CASOS APORTADOS

Caso 1: Mujer de 71 años, sin alergias medicamentosas conocidas, exfumadora de 10 cig./día desde hacía 20 años, y con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular crónica por lo que se encontraba descoagulada con dicumarínicos, insuficiencia mitral, endarterectomía carotídea, serología positiva para VHC con crioglobulinas positivas, conectivopatía mixta, teratoma uterino y síndrome linfoproliferativo en estudio. Acudió a Urgencias por disnea progresiva, dolor torácico y hemoptisis de unos 50 cc en las últimas 24 horas. En la exploración física destacó: t° axilar de 38,9 °C, TA: 103/85 mmHg, FC:140 x', FR 28 x' y crepitantes en 2/3 inferiores del hemitórax derecho, siendo el resto de la exploración normal. La bioquímica y hematología básica de urgencias fue normal. El tiempo de protrombina era del 28,8%, y la gasometría arterial respirando aire ambiente mostró: pH 7,51, pCO_2 30,4 mmHg, pO_2 40 mmHg, HCO_3 24,2 meq/l. Ag de *Legionella* en orina negativo. ECG: AC x FA con FVM a 132 x'. Rx de tórax: cardiomegalia e infiltrado alveolar bibasal. Se orientó como insuficiencia respiratoria aguda iniciándose tratamiento empírico con ceftriaxona y claritromicina. A pesar del tratamiento instaurado, la paciente evoluciona a inestabilidad hemodinámica, agravamiento de la insuficiencia respiratoria y acidosis metabólica por lo que ingresa en UCI, donde precisó soporte ventilatorio con BIPAP y posteriormente intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Ante la mala evolución clínica, persistencia de infiltrados radiológicos, antecedentes de crioglobulinemia y constatación de caída de tres puntos de la hemoglobina se sospechó hemorragia alveolar, por lo que se inició tratamiento con corticoides a dosis altas. No se realizó FBC, por la insuficiencia respiratoria, hasta pasadas 48 horas, obteniéndose un líquido blanquecino con 82% de macrófagos (6% de hemosideróforos). Veinte días después la paciente fue dada de alta de UCI prosiguiendo su recuperación en planta.

Caso 2: Mujer de 64 años, con antecedentes de hipertensión arterial y hepatopatía crónica por VHC. Acudió a urgencias por disnea, tos y fiebre de una semana de evolución. La exploración física mostró crepitantes bilaterales, hepatomegalia no dolorosa de 5 cm y lesiones de aspecto vasculítico en glúteos. Analítica: creatinina 2,1 mg/dl, hemoglobina 10,5 g/dl, leucocitos 14×10^9 /ml, GSA 0,21: pH 7,43, pCO_2 33,5 mmHg, pO_2 37,8 mmHg, HCO_3 25 meq/l. Rx de tórax: infiltrado alveolointersticial de predominio basal. Ingresó en UCI con la orientación diagnóstica de neumonía bilateral. La paciente evolucionó hacia una insuficiencia respiratoria refractaria que obligó a intubación y ventilación mecánica. A los cuatro días del ingreso apareció oliguria y aumento de las cifras de creatinina hasta 5 mg/dl. Se realizó una fibrobroncoscopia con BAL, que encontró un 18% de macrófagos con un 60% de hemosideróforos, diagnosticándose hemorragia alveolar difusa. La biopsia cutánea mostró necrosis fibrinoide y la biopsia renal demostró una glomerulonefritis membranoproliferativa (GMP) con depósitos lineales de IgG y C3 en membrana basal glomerular y de IgM y C1q en mesangio. La electroforesis en orina de 24 horas fue negativa. La determinación de anticuerpos antinucleares, anti-DNA, antimitocondriales, anticitoesplasma de neutrófilo, y antimenbrana basal glomerular en suero fueron negativos. Se encontraron crioglobulinas positivas cuyo precipitado mostró un componente monoclonal con actividad de factor reumatoide e hipocomplementemia. La paciente recibió tratamiento con metilprednisolona y hemofiltración con mejoría de la función renal, pero con persistencia de la insuficiencia respiratoria, por lo que se decidió añadir ciclofosfamida. Finalmente, sufrió una infec-

ción nosocomial por *Pseudomona aeruginosa*, falleciendo por insuficiencia respiratoria y shock séptico refractario a los 45 días del ingreso.

Caso 3: Mujer de 67 años, sin hábitos tóxicos, alérgica a la penicilina, con antecedentes de TBC pulmonar, cirrosis hepática VHC, crioglobulinemia con afectación renal, cutánea y articular, vasculitis intestinal, sd nefrótico por glomerulonefritis mensangiocapilar y anemia secundaria a proceso crónico. Acudió al Servicio de Urgencias por síndrome febril de hasta 38 °C de una semana de evolución, acompañado de disnea y dolor en hemitórax derecho e hipocondrio derecho que aumentaba con la tos y los movimientos respiratorios. Analítica: creatinina 1,2 mg/dl, hemoglobina 125 g/l, Na 126 mg/dl, K 6,1 mg/dl, leucocitos $7,7 \times 10^9$ /ml, plaquetas 175×10^9 /l, PDF negativos, tiempo de protrombina 100%, test etanol gelificado negativo. Gasometría arterial al 0,21: pH 7,36, pCO_2 34 mmHg, pO_2 77 mmHg, HCO_3 19 meq/l. Sedimento de orina negativo. Electrocardiograma: ritmo sinusal sin alteraciones de la repolarización. Rx de tórax: lesiones fibróticas de aspecto residual y calcificaciones en hemitórax izquierdo. Se decidió ingreso iniciándose cobertura antibiótica empírica. La paciente evoluciona hacia un agravamiento de su disnea con desaturación por lo que se decidió ingreso en UCI precisando ventilación mecánica. En el ingreso en UCI se constató la presencia de crepitantes finos bibasales, hepatomegalia de 2 cm e hiperpigmentación cutánea en ambas EEII, con aparición de un infiltrado alveolar en lóbulo inferior derecho e importante shunt pulmonar. Se añadió tratamiento con un macrólido para cubrir la posibilidad de *Legionella* sin apreciarse mejoría. Las radiografías de control mostraron progresión de los infiltrados al pulmón contralateral. Se realizaron dos fibrobronoscopias que mostraron restos hemáticos sugestivos de hemorragia alveolar. Se inició tratamiento con metilprednisolona a altas dosis, a pesar de lo cual siguió una mala evolución con empeoramiento de la vasculitis cutánea, intestinal e insuficiencia renal progresiva anúrica siendo exitus a los siete días de su ingreso en UCI.

DISCUSIÓN

La crioglobulinemia se clasifica en tres tipos. Los tipos II y III sin mixtas, conociéndose como esenciales las que cursan sin enfermedad subyacente. Durante años, la crioglobulinemia asociada con el virus de la hepatitis C (CAVC) se había considerado esencial (1). Clínicamente se manifiesta con púrpura, artralgias, fatiga y hepatoesplenomegalia (2). La afectación pulmonar en la CAVC es una entidad reconocida (1), con deterioro progresivo del espacio intersticial pulmonar, probablemente relacionado con depósitos de inmunocomplejos (3). La HA en los pacientes afectados de CM y CAVC es una entidad rara, habiéndose descrito solo unos pocos casos de esta asociación (4-10). Las características clínicas y analíticas de los pacientes descritos en la literatura, incluyendo los tres presentados aquí se describen en la tabla I. La forma de presentación puede ser larvada, con manifestaciones articulares previas y disnea progresiva que evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria, presentarse como hemoptisis, o tener un inicio abrupto. Ante este cuadro clínico debería sospecharse HA si el paciente tiene serología positiva para virus de la hepatitis C y crioglobulinemia. La sospecha diagnóstica es más difícil cuando se desconocen estos antecedentes. Si bien la presencia de insuficiencia respiratoria, hemoptisis e infiltrados alveolares en la radiografía de tórax puede orientar hacia la HA, el diagnóstico debe confirmarse con la demostración de hemosideróforos en el lavado alveolar obtenido por fibrobroncoscopia. El estudio etiológico debe incluir la determinación de serologías para los virus de la hepatitis y crioglobulinas. Inicialmente se sugirió que el HBV podía causar CM, pero pos-

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AFECTOS DE HEMORRAGIA ALVEOLAR Y CRIOGLOBULINEMIA MIXTA

Caso/Ref.	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Ref.4	Ref.5	Ref.6	Ref.7	Ref.8	Ref.9	Ref.10
Disnea	Sí	Sí	Sí	NC	NC	NC	NC	Sí	Sí	Sí
Tos	No	No	No	Sí	NC	NC	Sí	NC	Sí	NC
Temperatura	38,9	38,5	38	37,8	NC	NC	NC	NC	NC	36,9
Hemoptisis	Sí	No	No	No	NC	Sí	Sí	Sí	No	NC
Dolor torácico	Sí	No	Sí	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Urea	70	80	130	40	17	NC	113	NC	140	213
Creatinina	0,7	2,1	1,2	2,6	1,2	NC	1,6	NC	2,4	0,8
Hb	13	10,5	12,5	8,6	10,6	NC	NC	NC	5,8	7,7
PH	7,51	7,43	7,36	NC	NC	NC	NC	NC	7,39	7,48
PCO ₂	30,4	33,5	34	NC	NC	NC	NC	NC	42	32
PO ₂	40	37,8	77	NC	NC	NC	59	NC	94	58,3

Ref.: Referencia. NC: no consta. Hb: hemoglobina. Unidades: Urea: mg/dl; Creatinina: mg/dl; Hb: g/dl; PCO₂: mmHg; PO₂: mmHg; Temperatura: ° C

teriores estudios rechazaron dicha hipótesis ya que la prevalencia del VHB en pacientes afectados de CM es debido a la alta coinfección de HBV/HVC (1).

Concluimos que el diagnóstico de HA asociado a CMAVC requiere un alto índice de sospecha, sobre todo cuando un paciente acude a Urgencias en situación de insuficiencia respiratoria grave, fiebre e infiltrados alveolares bilaterales en la radio-

grafía de tórax, y si se desconocen los antecedentes del mismo. La sospecha aumenta si no presenta mejoría con tratamiento antibiótico y descenso de la Hb. Queremos hacer hincapié en la importancia del conocimiento de esta entidad por parte de los médicos de Urgencias y de las Unidades de Cuidados Intensivos puesto que un diagnóstico precoz es fundamental para el correcto tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

- Casato M, Lilli D, Donato G, Granata M, Conti V, Del Giudice G, et al. Occult hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinaemia. *J Viral Hepat* 2003; 10: 455-459.
- Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: A multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-620.
- Viegi G, Fornai E, Ferri C, Di Munno O, Begliomini E, Vitali C, et al. Lung function in essential mixed cryoglobulinemia: a short-term follow-up. *Clinic Rheumatol* 1989; 8: 331-338.
- Martínez JS, Kohler Pf. Variant "Goodpasture's Syndrome"? The need for immunological criteria in rapidly progressive glomerulonephritis and hemorrhagic pneumonitis. *Ann Intern Med* 1971; 75: 65-76.
- Madrenas J, Vallés M, Ruiz MC, Fort J, García Bragado J, et al. Hemorragia pulmonar y glomerulonefritis asociados a crioglobulinemia mixta esencial. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 262-264.
- Frankel AH, Singer DRJ, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Pusey CD. Type II essential mixed cryoglobulinemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82: 101-124.
- Rodríguez-Vidigal FF, Roig Figueroa V, Pérez-Lucena E, Ledesma Jurado V. Hemorragia alveolar en el seno de una crioglobulinemia mixta asociada a infección por el virus de la hepatitis C. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15: 661-663.
- Martínez Aviles P, Montoyo Castillo C, Ramos Torre F, Berbegal Serra J. Hemorragia alveolar por crioglobulinemia asociada a infección por virus de la hepatitis C. *An Med Interna (Madrid)* 1999; 16: 605-606.
- Gómez-Tello V, Oñoro-Cañaveral JJ, de la Casa Monje RM, Gómez-Casero RB. Diffuse recidivant alveolar hemorrhage in a patient with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 319-322.
- Suzuki R, Morita H, Komukal D, Hasegawa T, Nakao N, Ideura T, et al. Mixed cryoglobulinemia due to chronic hepatitis C with severe pulmonary involvement. *Int Med* 2003; 42: 1210-1214.