

Carta al Director

Macroglobulinemia de Waldenström presentándose como glomerulonefritis membranoproliferativa crioglobulinémica tipo II

Waldenström macroglobulinemia presenting as cryoglobulinemic type II membranoproliferative glomerulonephritis

Sr. Director:

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo maligno de bajo grado, en el que la enfermedad renal y la crioglobulinemia tipo I constituyen manifestaciones bien conocidas, no obstante son aislados los casos descritos en la literatura que se han asociado a la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) crioglobulinémica^{1,2}.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con glomerulonefritis crioglobulinémica asociada a enfermedad de Waldenström.

Mujer de 68 años, consulta por cuadro de edemas de nueva aparición, artralgias y lesiones purpúricas en miembros inferiores. Antecedentes patológicos de hipertensión arterial, dislipemia, gammapatía monoclonal de significado incierto, IgM kappa diagnosticada en 2012, en seguimiento por hematología, que no había requerido tratamiento específico e infección inactiva del virus de la hepatitis B (VHB) sin requerir tratamiento.

A la exploración física destacaban edemas con fovea y lesiones de aspecto purpúrico en ambas piernas (fig. 1). A nivel analítico, VSG 82 mm; creatinina 1,2 mg/dl; filtrado glomerular 55 ml/min; LDH 604 UI/l; proteínas 5,7 g/dl; albúmina 3 g/dl; proteinuria 3,7 g/día; hipogammaglobulinemia IgG e IgM; déficit de complemento C3 1,4 mg/dl y C4 0,06 mg/dl.

Las serologías de VIH, VHC, VHBsAg, anti-VHBs, HBeAg fueron negativas y anti-VHBc positivo, con carga viral de ADN-VHB 87 y un nivel de transaminasas normales, que se tradujo como estado de portador inactivo de VHB sin alteración de la función hepática.

El estudio inmunitario mostró crioglobulinemia mixta monoclonal IgM kappa con criocrito del 7%. La inmunofijación en suero reveló una banda IgM kappa, con cuantificación del componente homogéneo de 2,8 g/l. El uroproteinograma



Figura 1 – Púrpura palpable en extremidades inferiores.

presentó una imagen electroforética de tipo glomerular. Los anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-ENA, antimembrana basal glomerular y ANCA fueron negativos.

Se realizó TAC toracoabdominal, sin observar afectación adenopática ni adenomegalias sugestivas de proceso linfoproliferativo. El aspirado de médula ósea informó de la presencia de linfocitosis B monoclonal kappa, CD5 negativa, CD23 débil, CD10 negativa, compatible con macroglobulinemia de Waldenström.

Se practicó biopsia renal, que contenía un total de 34 glomérulos, que mostraban un aspecto lobulado con marcada hiperplasia endocapilar, con membranas basales desdobladas focalmente y depósitos fucsínófilos a nivel sub-endotelial. La inmunofluorescencia directa resultó positiva difusa y globalmente para IgM, C3 y kappa, con un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa.

El cuadro histológico descrito fue compatible con glomerulonefritis crioglobulinémica (fig. 2).

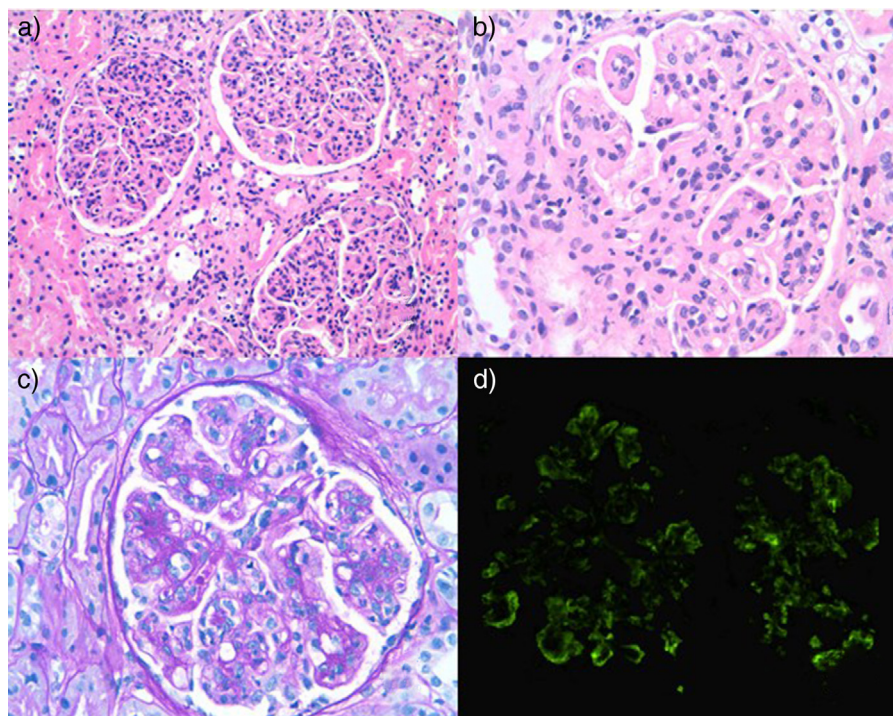


Figura 2 – a) Glomérulos de aspecto lobulado con marcada hiper celularidad endocapilar difusa. b) Marcada hiper celularidad endocapilar, ocasional depósito fucsínófilo subendotelial y membrana basal glomerular de aspecto engrosado. c) Ocasional doble contorno. d) Inmunofluorescencia directa positiva con patrón parietal.

Los resultados permitieron establecer el diagnóstico de GNMP crioglobulinémica asociada a MW de bajo riesgo, con criterio de tratamiento por la afectación renal asociada. Se planteó iniciar tratamiento con rituximab, tras valoración conjunta multidisciplinar. Instaurándose previamente tratamiento de quimioprofilaxis con isoniacida por tuberculosis latente y tratamiento del estado de portador VHB con tenofovir.

La paciente inició tratamiento con rituximab, con disminución progresiva de la proteinuria, remisión de los edemas, poliartalgias y desaparición de la púrpura cutánea, tras la 2.ª dosis del fármaco. Al cabo de 4 meses, la paciente continuaba asintomática y con un nivel de proteinuria de 0,4 g/día.

La enfermedad de Waldenström es un trastorno linfoproliferativo maligno caracterizado por la infiltración de la médula ósea y la producción monoclonal de linfocitos B IgM. En los últimos años, varios autores han asociado la presencia de procesos monoclonales con el patrón histológico de GNMP. Un estudio realizado observó que la afectación hematológica más frecuente fue la gammapatía monoclonal de significado incierto, seguido por el linfoma de células B, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia linfática crónica y mieloma múltiple³.

Con la aparición de casos cada vez más numerosos, se postula que las disproteinemias podrían actuar como mecanismo desencadenante de la desregulación de la vía alterna del complemento⁴. Sin embargo, la glomerulonefritis crioglobulinémica, en ocasiones descrita en la crioglobulinemia tipo

II, consistente en IgG policlonal e IgM monoclonal, constituye un hallazgo muy infrecuente asociado a la macroglobulinemia de Waldenström, en la literatura⁵⁻⁷.

La MW se caracteriza por un curso de la enfermedad relativamente indolente. No obstante, en algunos pacientes la enfermedad se desarrolla de manera agresiva, asociándose a un peor pronóstico. Las indicaciones de iniciar tratamiento de manera precoz, son principalmente la presencia de citopenia grave, organomegalia o adenopatía tipo «bulky», hiperviscosidad sintomática, crioglobulinemia, neuropatía severa, amiloidosis, enfermedad por crioaglutininas o progresión de la enfermedad. Estudios recientes recomiendan la combinación de rituximab con análogos y/o agentes alquilantes o ciclofosfamida⁸.

El tratamiento de la crioglobulinemia mixta secundaria, dependerá del tratamiento de la enfermedad a la que se asocie. El uso de rituximab parece ser una opción terapéutica segura y efectiva, sin olvidar la importancia del tratamiento concomitante con terapia antiviral del VHB, dado el riesgo de reactivación de la infección en el transcurso de la terapia con rituximab^{9,10}.

Este caso ilustra la utilidad de la biopsia renal en el diagnóstico de ciertas disproteinemias hematológicas como la macroglobulinemia de Waldenström, que pueden expresarse de manera temprana a nivel glomerular, resultando esencial en el manejo terapéutico. Así mismo, se describe la glomerulonefritis membranoproliferativa crioglobulinémica asociada a MW como manifestación renal muy infrecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: Revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1339-49.
2. Cho S, Chang SE, Kim KR. Waldenström's macroglobulinaemia presenting as reticulate purpura and bullae in a patient with hepatitis B virus infection. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:513-7.
3. Ott G, Balague-Ponz O, de Leval L, de Jong D. Commentary on the WHO classification of tumors of lymphoid tissues 2008: Indolent B cell lymphomas. *J Hematop.* 2009;2:77-81.
4. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremonic D, Herrmann SS, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:770-82.
5. Kim YL, Gong SJ, Hwang YH, Joo JE, Cho YU, Lee JA, et al. Waldenstrom Macroglobulinemia with CD5+ Expression presented as cryoglobulinemic glomerulonephropathy: A case report. *J Korean Med Sci.* 2011;26:824-8.
6. Kratochvil D, Amann K, Bruck H, Büttner M. Membranoproliferative glomerulonephritis complicating Waldenström's macroglobulinemia. *BMC Nephrology.* 2012;13:172.
7. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougenot 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.
8. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastiris E. Update on treatment recommendations from the Fourth International workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:120-6.
9. Hanbali A, Khaled Y. Incidence of hepatitis B reactivation following rituximab therapy. *Am J Hematol.* 2009;84:195.
10. Pasquet F, Combarous F, Macgregor B, Coppere B, Mausservey C, Ninet J. Safety and efficacy of rituximab treatment for vasculitis in hepatitis B virus-associated type II cryoglobulinemia: A case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:39.

Vanesa Antón Vázquez^{a,*}, Isabel Giménez Torrecilla^b,
Montserrat Gomà Gallego^c y Viviana Paredes Henao^d

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Hematología, Hospital Moisès Broggi, ICO, Sant Joan Despí, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vanesa.anton.v@gmail.com

(V. Antón Vázquez).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.09.006>