

## Vasculitis granulomatosa en un caso de endocarditis con crioglobulinemia (vasculitis granulomatosa)

M. PRAGA, J. TORRADO \*, R. P. MIJARES, E. CUADRADO \*\* y E. LOPEZ DE NOVALES.

Servicio de Nefrología. San Sebastián. \* Servicio de Anatomía Patológica. \*\* Servicio de Inmunología. Residencia Sanitaria Nuestra Señora de Aránzazu.

### RESUMEN

Un varón de 29 años presentó, tras tres inyecciones i.v. de heroína, un cuadro de artralgias, edema y hematuria, de 6 meses de evolución, con episodios de hemoptisis, petequias y dolor abdominal. A su ingreso tenía insuficiencia renal avanzada con pericarditis. En los hemocultivos se aisló *Streptococo viridans*. Se detectó una crioglobulinemia (CG) mixta IgG-IgM. Falleció por taponamiento cardíaco. El examen anatomopatológico reveló una endocarditis (ED) verrucosa pulmonar y tricuspídea y una vasculitis pulmonar y renal. Los glomérulos mostraban proliferación extracapilar, con zonas de necrosis fibrinoide. El hallazgo más llamativo fue una reacción granulomatosa masiva alrededor de los glomérulos y arteriolas renales.

Discutimos esta vasculitis granulomatosa, no descrita en la ED ni en la CG, y que es muy semejante a la vasculitis característica de la granulomatosis de Wegener (WG).

**Palabras clave:** Endocarditis. Crioglobulinemia. Vasculitis granulomatosa.

### SUMMARY

After 3 i.v. injection of heroin, a 29-year-old man presented a clinical picture of arthralgias, edema and hematuria during the next 6 months, with bouts of hemoptysis, petechial rash and abdominal pain. On admission he had severe renal failure with pericarditis. *Streptococcus viridans* was detected in blood cultures. An IgG-IgM mixed cryoglobulinemia was observed. He died due to cardiac tamponade. The pathological findings included verrucous endocarditis of tricuspid and pulmonar valves and lung and kidney vasculitis. The glomeruli showed extracapilar proliferation with segmental fibrinoid necrosis. The most striking finding was the presence of granulomas surrounding most of the glomeruli and renal arterioles. This granulomatous vasculitis has not been reported to our knowledge neither in endocarditis nor in cryoglobulinemia. The histological findings of this patient resemble those of Wegener's granulomatosis.

**Key words:** Endocarditis. Cryoglobulinemia. Granulomatous vasculitis.

### INTRODUCCION

Se conoce desde hace varios años la patología renal secundaria a ED. Los hallazgos más frecuentes son <sup>1</sup> áreas de necrosis fibrinoide glomerular, áreas de esclerosis, proliferación endocapilar difusa o focal y proliferación extracapilar. Igualmente se han descrito diversas alteraciones renales asociadas a CG: proliferación endocapilar y/o extracapilar, trombos capilares PAS-positivos,

glomerulonefritis membranoproliferativa y vasculitis necrotizante <sup>2</sup>. Presentamos un caso con ED, CG y severa afectación renal, cuyo cuadro histológico difiere notablemente de los previamente descritos.

### CASO CLINICO

Varón de 29 años. En los 2 últimos meses de 1979 se inyectó por primera vez tres dosis de heroína i.v. Previamente su salud era normal. No existían antecedentes de otros medicamentos o

drogas, salvo anfetaminas orales y cigarrillos de marihuana esporádicamente. En enero de 1980 comienza a notar astenia y dolores en cuello y tórax, que van aumentando en intensidad. En mayo de 1980 aparece edema en tobillos y manos, orinas oscuras y artralgias difusas. En este mes tuvo dos episodios de hemoptisis de escasa cuantía. En junio de 1980 varios brotes de petequias en piernas, de 3 a 7 días de duración, con dolor abdominal y diarrea coincidentes. No refería Raynaud, otitis, sinusitis ni síntomas oculares. La astenia fue aumentando, con aparición de disnea y ortopnea. Ingresa en otro hospital el 12-7-80. Se objetiva insuficiencia renal avanzada, con hematuria y proteinuria. Le hacen biopsia renal el 21-7-80 y es trasladado a nuestros servicios el 23-7-80 por oliguria progresiva. En la exploración física destacaba: T.<sup>a</sup> 36,5° C, PA 120/70, disnea de reposo con ortopnea, estertores crepitantes en bases pulmonares, roce pericárdico de gran intensidad, hepatomegalia de 3 cm. por debajo del reborde costal y esplenomegalia de 2 cm., discreto edema sacro y maleolar. No había signos de embolismo periférico. Los datos más llamativos de la analítica eran: anemia intensa (hemoglobina, 6 gr. %); leucocitos, 5.300, con desviación izquierda; no eosinófilos; plaquetas, 52.000/mm<sup>3</sup>; reticulocitos, 48%; frotis con anisocitosis, pero sin esquistocitos; bilirrubina, 1,5 mg. % (1,3 de directa); heptoglobina, 188 mg. % (valor normal, 60-120 mg. %); fibrinógeno, 355 mg. % (vn, 200-400 mg. %); GOT, 40; GPT, 42 mU/ml. (vn, 7-40 mU/ml.); fosfatasas alcalinas, 355 mU/ml. (vn, 30-85 mU/ml.); proteínas totales, 6,5 g. %; albúmina, 2,2 g. %; gammaglobulinas, 2,7 g. %; urea, 250 mg. %; creatinina, 8,6 mg. %. El volumen de orina fue inferior a 200 ml/24 h. desde el ingreso, con hematuria microscópica y proteinuria de 2 a 3 g/24 h. En dos hemocultivos tomados en el otro hospital creció un *Streptococo viridans*. La radiografía de tórax mostraba condensaciones alveolares basales bilaterales; un ecocardiograma demostró gran derrame pericárdico. Otros análisis: C<sub>3</sub>, 61 mg. % (vn, 68-118 mg. %); C<sub>4</sub>, 27 mg. % (vn, 17-42 mg. %); IgG, 4.830 mg. % (vn 800-1.800 mg. %); IgA, 219 mg. % (vn, 50-300 mg. %); IgM, 231 mg. % (vn, 40-120 mg. %); anticuerpos antinucleares, antimitocondriales y antimúsculo liso, negativos; VDRL negativo; factor reumatoide positivo a título de 1:1.280. Se detectó la presencia de CG mixta iGG-IgM, policlonal, cuya cuantificación fue: IgG, 25 mg. %; IgM, indicios. En el sobrenadante del crioprecipitado no se detectaron inmunocomplejos con polietilenglicol al 3,5 %. Los antígenos de superficie, core y «e» de la hepatitis B, y sus anticuerpos, fueron negativos en determinación con radioinmunoensayo.

Se comenzó tratamiento con hemodiálisis y antibióticos. El 29-7-80 presentó clínica sugestiva de taponamiento cardíaco. Se intentó pericardiocentesis, pero el paciente falleció por parada cardíaca.

Los principales hallazgos anatomopatológicos fueron: en cavidad pericárdica, derrame hemático cuantioso. ED verrucosa que afectaba intensamente las válvulas tricúspide y pulmonar. Las válvulas izquierdas eran normales. Los pulmones eran congestivos, con zonas de consolidación. Por microscopia óptica (MO) no se vio vasculitis ni granulomas en el tracto respiratorio superior. En algunas arterias pulmonares de mediano tamaño, lesiones inflamatorias necrotizantes, con trombosis y microabscesos periarteriales, sin granulomas. En hígado se observaron infiltrados portales de linfocitos y plasmocitos. Los riñones eran de tamaño normal. Su superficie mostraba el típico aspecto en «picaduras de pulga». En MO (tanto en la biopsia como en las muestras de la necropsia), arteriolas con vasculitis necrotizante y granulomas perivasculares. En los glomérulos existía discreta proliferación mesangial, necrosis fibrinoide segmentaria y semilunares en un 80 %. El hallazgo más llamativo fue la presencia de granulomas que rodeaban la práctica totalidad de los glomérulos (Fig. 1). Los granulomas se localizaban con marcada preferencia en el polo vascular, alrededor de la arteriola aferente, para rodear desde allí la cápsula de Bowman (Fig. 2). La inmunofluorescencia de la biopsia renal: depósitos mesangiales y ca-

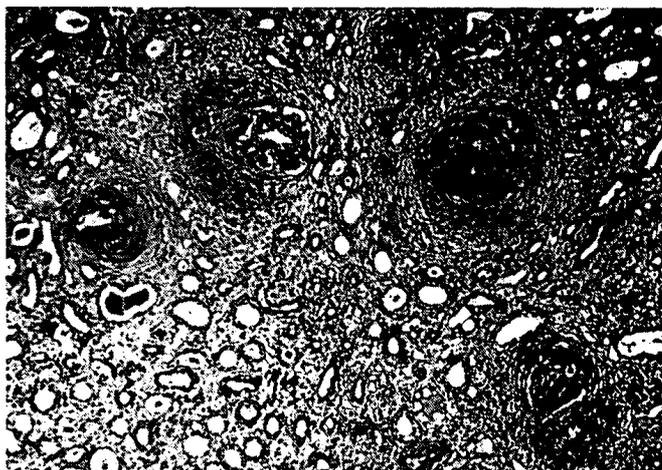


Fig. 1.—Glomérulos con intensa reacción granulomatosa periglomerular. Masson  $\times 100$ .

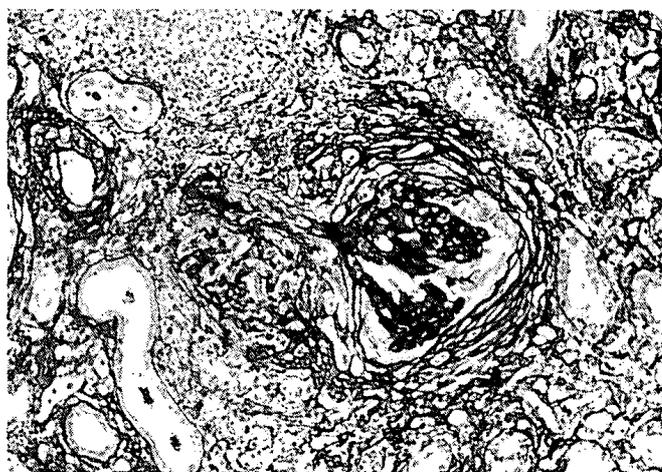


Fig. 2.—Granuloma creciendo desde la arteria aferente y rodeando la cápsula de Bowman. Plata metenamina  $\times 400$ .

pilares de IgG (++) , C<sub>3</sub> (++) , IgA (+) e IgM (+). Fibrinógeno (++) en el espacio de Bowman.

## DISCUSION

La ED es una complicación frecuente en los drogadictos, localizándose con preferencia en las válvulas derechas<sup>3</sup>. Hoy en día se piensa que la afectación renal de la ED es secundaria al depósito de inmunocomplejos<sup>4,5</sup>. En favor de esta tesis está el depósito glomerular de Igs y complemento, los niveles séricos de complemento frecuentemente disminuidos, la demostración de inmunocomplejos circulantes<sup>6</sup> y la presencia de CG mixta iGG-IgM en la mayor parte de los casos estudiados en este sentido<sup>7</sup>. La patología renal asociada a ED y/o CG es diversa, y dentro de ella se han descrito vasculitis necrotizantes y glomerulonefritis extracapilares como las que mostraba nuestro caso. Sin embargo, no ha sido comunicada en estas entidades, que sepamos, una reacción granulomatosa similar. Solamente hemos encontrado 2 casos<sup>8,9</sup> de CG con vasculitis necrotizante, con una reacción granulomatosa aislada en vasos extrarenales.

La presencia de granulomas periglomerulares es considerada por diversos autores como característica casi

## BIBLIOGRAFIA

patognomónica de la enfermedad de Wegener<sup>10,11</sup>. De hecho, este caso tenía un cuadro histológico compatible con Wegener: vasculitis necrotizante pulmonar y renal, glomerulonefritis extracapilar con necrosis fibrinoide y granulomas periglomerulares. Una reacción granulomatosa similar ha sido descrita en el tratamiento con hidantoínas<sup>12</sup>. En 1951 se publicó<sup>13</sup> un caso de «periglomerulitis granulomatosa», pero revisado el trabajo pensamos que es indistinguible del Wegener, tanto clínica como histológicamente. Curiosamente, estos autores subrayaban el hecho de que los granulomas crecían desde la arteriola aferente, como parece evidente en nuestro caso.

La etiología del Wegener es desconocida, aunque puede tratarse de una respuesta inmunológica peculiar ante algún antígeno no identificado<sup>14</sup>. En nuestro caso la vasculitis granulomatosa pudo ser desencadenada por la ED por estreptococo o bien por la CG. No es posible delimitar el papel que jugó la CG en este caso: por un lado, varias manifestaciones clínicas del paciente eran muy características de CG (brotes petequiales, dolor abdominal, artralgias); en contra, no existían trombos PAS-positivos en los capilares glomerulares con depósito en ellos de IgG-IgM, hecho frecuente en la CG. En resumen, pensamos que este caso puede ilustrar la escasa especificidad de las clasificaciones histológicas de las vasculitis<sup>14</sup>, en ausencia de un conocimiento preciso de su etiología y patogénesis.

1. MOREL-MAROGER, J.; SRAER, J. D.; HERREMAN, G., y GODEAU, P.: «Kidney in subacute endocarditis». *Arch. Path.*, 94, 205, 1972.
2. GOREVIC, P. D.; KASSAB, H. J.; KOHN, R.; MELTZER, M.; PROSE, D., y FRANKLIN, E. C.: «Mixed cryoglobulinemia». *Am. J. Med.*, 69, 287, 1980.
3. PELLETIER, L. L., y PETERSDORF, R. G.: «Infective endocarditis: a review of 125 cases». *Medicine*, 56, 287, 1977.
4. GUTMAN, R. A.; STRIKER, G. E.; GILLILAND, B. C., y CUTLER, R. E.: «The immune complex glomerulonephritis of bacterial endocarditis». *Medicine*, 51, 1, 1972.
5. BOULTON-JONES, J. M.; SISSONS, J. G.; EVANS, D. J., y PETERS, D. K.: «Renal lesions of subacute infective endocarditis». *Brit. Med. J.*, 2, 11, 1974.
6. CABANE, J.; GODEAU, P.; HERREMAN, G.; ACAR, J.; DIGEON, M., y BACH, J. F.: «Fate of circulating immune complexes in infective endocarditis». *Am. J. Med.*, 66, 277, 1979.
7. HURWITZ, D.; QUIMORIO, F. P., y FRIOU, G. J.: «Cryoglobulinemia in patients with infectious endocarditis». *Clin. Exp. Immunol.*, 19, 131, 1975.
8. VERROUST, P.; MERY, J. Ph.; MOREL-MAROGER, L.; CLAUVEL, J. P., y RICHET, G.: «Les lésions glomérulaires des gammopathies monoclonales et des cryoglobulinémies idiopathiques IgG-IgM». En: *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, pág. 167. Flammarion, París, 1971.
9. MOREL-MAROGER, L., y MERY, J. Ph.: «Renal lesions in mixed IgG-IgM essential cryoglobulinemia». En: *Proceedings 5th International Congress of Nephrology*, México, 1972. Volumen 1, págs. 173-178. Karger-Basel, 1974.
10. DUNNILL, M. S.: «Pathological basis of renal diseases», págs. 190-191. W. B. Saunders, Londres, 1976.
11. ZOLLINGER, H. U., y MIHATSCH, M. J.: «Renal Pathology in biopsy», págs. 342-349. Springer-Verlag, Berlín-Heidelberg-New York, 1978.
12. HEPSTINTALL, R. H.: «Pathology of the kidney». Volumen II, págs. 622-623. Little, Brown, Boston, 1974.
13. MCMANUS, J. F., y HORNSBY, A. T.: «Granulomatous glomerulonephritis associated with polyarthritis». *Arch. Path.*, 523, 84, 1951.
14. FAUCI, A. S.; HAYNESS, B. F., y KATZ, P.: «The spectrum of vasculitis». *Ann. Intern. Med.*, 89, 660, 1978.