



Caso clínico

Glomerulonefritis membranoproliferativa por crioglobulinemia mixta en un paciente postrasplante combinado de riñón-páncreas, secundaria a infección por dengue: caso clínico

Carlos E. Duran  ^{1,2}, Paula A. Moncayo ³, Carlos Jiménez^{2,4}, Elena M. Useche ³, Liliana Mesa ^{1,2}, Johanna Schweineberg ^{1,2} y Juan G. Posada ^{1,2}

¹Servicio de Nefrología, Unidad Funcional de Trasplante, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.

²Facultad de Medicina, Universidad ICESI, Cali, Colombia.

³Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.

⁴Servicio de Patología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.

Cómo citar: Duran CE, Moncayo PA, Jiménez C, Useche EM, Mesa L, Schweineberg J, *et al.* Glomerulonefritis membranoproliferativa por crioglobulinemia mixta en un paciente postrasplante combinado de riñón-páncreas, secundaria a infección por dengue: caso clínico. Rev. Colomb. Nefrol. 2025; 12(2), e936. <https://doi.org/10.22265/acnef.12.2.936>

Recibido:

28/Oct/2024

Aceptado:

21/Feb/2025

Publicado:

29/Ago/2025

Resumen

Introducción: la crioglobulinemia es un trastorno inmunológico caracterizado por la presencia de inmunoglobulinas anormales en el suero, que se precipitan a temperaturas inferiores a 37 °C. Este fenómeno puede provocar vasculitis sistémica, mediada por complejos inmunes, afectando a múltiples órganos, incluidos los riñones.

Objetivo: reportar el caso de una complicación inusual en la infección por el virus del dengue en un paciente trasplantado, que presentó glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) asociada a crioglobulinemia.

✉ **Correspondencia:** Carlos E. Duran, carrera 98 #18-49, Fundación Valle del Lili, Comuna 17, Cali (Valle del Cauca), Colombia. Correo-e: carlos.duran@fvl.org.co



Presentación del caso: se presentó el caso de un hombre de 47 años con antecedentes de diabetes *mellitus* y enfermedad renal crónica, sometido a trasplante combinado de riñón-páncreas, quien presentó un cuadro clínico de fiebre, dolor lumbar, pancitopenia y deterioro de la función renal en el postrasplante, al cursar con infección aguda por dengue. Los estudios imagenológicos revelaron esplenomegalia, cambios congestivos sistémicos y adenopatías retroperitoneales. La biopsia de médula ósea descartó neoplasias, pero mostró hiperplasia plasmocítica politípica. Los análisis de laboratorio confirmaron crioglobulinemia mixta, con hallazgos de GNMP en la biopsia renal. Respecto al tratamiento con rituximab y esteroides, este resultó en una mejora significativa de los parámetros clínicos y de laboratorio. 18 meses después, el paciente mantuvo una función renal y pancreática estable sin necesidad de insulina.

Discusión y conclusión: este caso sugiere una posible asociación entre la infección por dengue y la crioglobulinemia mixta, resultando en GNMP. La literatura documenta la formación de complejos inmunes en infecciones por arbovirus, pero la relación con crioglobulinemia en dengue es inédita. Se reporta el primer caso de GNMP asociada a crioglobulinemia mixta, posiblemente secundaria a infección por dengue, en un paciente postrasplante combinado de riñón-páncreas.

Palabras clave: insuficiencia renal crónica, crioglobulinemia, glomerulonefritis, trasplante de órganos, trasplante de riñón, trasplante de páncreas, dengue, rituximab.

Membranoproliferative glomerulonephritis due to mixed cryoglobulinemia in a combined kidney-pancreas transplant recipient secondary to dengue virus infection: Clinic case

Abstract

Background: Cryoglobulinemia is an immune disorder characterized by the presence of abnormal immunoglobulins in the serum that precipitate at temperatures below 37°C. This phenomenon can lead to systemic immune complex-mediated vasculitis, affecting multiple organs, including the kidneys.

Purpose: To report a case of an unusual complication of dengue virus infection in a transplant recipient who developed membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) associated with cryoglobulinemia.

Case presentation: We present the case of a 47-year-old man with a history of diabetes mellitus and chronic kidney disease who underwent a combined kidney-pancreas transplant and developed fever, lumbar pain, pancytopenia, and worsening renal function during acute dengue infection in the post-transplant period. Imaging studies revealed splenomegaly, systemic congestive changes, and retroperitoneal lymphadenopathy. Bone marrow biopsy ruled out neoplasms but showed polytypic plasmacytic hyperplasia. Laboratory tests confirmed mixed cryoglobulinemia, and renal biopsy findings were consistent with MPGN. Treatment with rituximab and corticosteroids led to significant clinical and laboratory improvement. At 18 months of follow-up, the patient maintains stable renal and pancreatic function without the need for insulin.

Discussion and conclusion: This case suggests a possible association between dengue virus infection and mixed cryoglobulinemia leading to MPGN. While immune complex formation in arboviral infections is documented, the link between dengue and cryoglobulinemia has not been previously reported.



To our knowledge, this is the first reported case of MPGN associated with mixed cryoglobulinemia possibly secondary to dengue infection in a combined kidney– pancreas transplant recipient.

Keywords: Chronic kidney failure, Cryoglobulinemia, Glomerulonephritis, Organ transplantation, Kidney transplantation, Pancreas transplantation, Dengue, Rituximab

Introducción

La crioglobulinemia es un trastorno inmunológico heterogéneo, caracterizado por la presencia de inmunoglobulinas (Igs) anormales en el suero, que se precipitan a temperaturas inferiores a 37 °C y se disuelven cuando aumenta la temperatura [1].

La crioglobulinemia se presenta como una vasculitis sistémica mediada por complejos inmunes, de preferencia vasos de mediano y pequeño calibre, lo que puede desencadenar diversos síndromes clínicos, con presentación clínica usualmente aguda y que representa un alto impacto en la mortalidad de los pacientes quienes la presentan. Esta alteración afecta principalmente la piel, las articulaciones, el sistema nervioso central y periférico, el tracto gastrointestinal, el corazón y los riñones [2].

De acuerdo con la clasificación de Brouet, se distinguen tres tipos de crioglobulinemia: la de tipo I, que se caracteriza por la presencia de Igs monoclonales, usualmente de tipo IgM o IgG; la tipo II, que se caracteriza por la presencia de complejos inmunes formados por Igs policlonales con uno o más Igs monoclonales con actividad de factor reumatoideo (FR); y la tipo III, formada solo por Igs policlonales. A su vez, la crioglobulinemia tipo I se asocia principalmente a neoplasias hematológicas, mientras que la crioglobulinemia mixta (tipo II y tipo III) se asocia a infecciones crónicas, principalmente dadas por el virus de la hepatitis C (HCV), enfermedades reumatológicas y neoplasia de células B; no obstante, aproximadamente el 15 % de los casos de crioglobulinemia son de origen idiopático, fenómeno conocido como crioglobulinemia esencial [3, 4].

Como se mencionó previamente, las crioglobulinas se relacionan con injuria glomerular, presentándose histológicamente con un patrón membranoproliferativo. Se describe que la fisiopatología está dada por el depósito de complejos inmunes formados por Igs, factores del complemento y agonistas de los receptores tipo Toll (TLR), que mediante la liberación de citoquinas, promueven el reclutamiento de leucocitos, seguido de cambios inflamatorios a nivel glomerular. De igual forma, se ha descrito en murinos que la expresión glomerular de los TLR4 y su ligando, la fibronectina, se encuentran aumentados en los podocitos de los modelos que presentan glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) secundaria a crioglobulinemia, lo que crea un *feedback* positivo en la cascada proinflamatoria, favoreciendo



la activación de esta. Además, está descrito que, durante el proceso de ultrafiltrado, la concentración de sangre estimula la precipitación de crioglobulinas en la luz capilar, el espacio subendotelial y el mesangio. Por otra parte, los leucocitos y las células glomerulares reconocen este crioprecipitado y buscan eliminarlo, al tiempo que se producen mediadores proinflamatorios por medio de la activación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y la activación de la cascada del complemento [4].

En el siguiente caso clínico, se describe a un paciente en periodo de postrasplante combinado de riñón-páncreas, el cual debutó con crioglobulinemia mixta con hallazgo de glomerulonefritis membranoproliferativa. Se propone la hipótesis de que esta pudo ser secundaria a la infección por dengue.

Presentación del caso

Paciente masculino de 47 años, con antecedente de colecistitis y pancreatitis complicada por peritonitis, llevado a colecistectomía y pancreatectomía proximal por vía abierta. Como consecuencia, se desarrolló diabetes *mellitus* con complicaciones microvasculares dadas por nefropatía diabética, progreso a enfermedad renal crónica e hipertensión arterial, con requerimiento de hemodiálisis. Además, fue llevado a trasplante combinado de riñón-páncreas, de donante fallecido y sin complicaciones. El paciente recibió inducción de inmunosupresión con timoglobulina, tacrolimus, micofenolato y metilprednisolona. Tras una evolución clínica favorable, adecuada diuresis y estabilización de azoados, se decidió dar egreso hospitalario al paciente nueve días después, con creatinina de 3,21 mg/dl al egreso. Durante su evolución ambulatoria tuvo una función de injerto renal y pancreático estable, sin uso de insulina y con niveles de creatinina de 1,13 mg/dl.

Tres meses postrasplante, el paciente consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en fiebre cuantificada de 38 °C, dolor lumbar, rinorrea hialina, tos sin expectoración, astenia y adinamia, sin sintomatología urinaria. Al examen físico se evidenciaron signos vitales dentro de límites normales. A nivel abdominal, se encontró eventración contenida y cicatrices abdominales correspondientes a los antecedentes quirúrgicos descritos, extremidades simétricas, sin presencia de edema ni petequias.

Por su parte, los paraclínicos de ingreso mostraron pancitopenia, elevación del nitrógeno ureico (BUN), elevación de la creatinina sérica en comparación a la previa en control ambulatorio (1,2 mg/dl), hiponatremia, hiperkalemia y elevación de la proteína C reactiva (PCR). Además, se tuvo evidencia de proteinuria en el uroanálisis y la serología confirmó infección por dengue (IgM positiva, IgG negativa) y PCR SARS-Cov2 negativo (tabla 1).

Tabla 1. Paraclínicos al ingreso hospitalario

Tiempo de evaluación	Analito	Valor	Unidades	Valor de referencia	
Ingreso	Leucocitos	2,36	x10 ³ /ul	4,23-9,07	
	Neutrófilos	1,63	x10 ³ /ul	0,03-0,11	
	Neutrófilos	69,2	(%)	34-67,9	
	Linfocitos	0,26	x10 ³ /ul	1,32-3,57	
	Linfocitos	11	(%)	21,8-53,1	
	Monocitos	0,4	x10 ³ /ul	0,3-0,82	
	Eosinófilos	0,01	x10 ³ /ul	0,04-0,54	
	Basófilos	0,01	x10 ³ /ul	0,01-0,08	
	Hemoglobina	11	g/dl	13,7-17,5	
	Hematocrito	34,2	%	40,1-51	
	Volumen corpuscular medio	86,4	fl	79-92,2	
	Hemoglobina corpuscular media	27,8	pg	25,7-32,2	
	Plaquetas	68	x10 ³ /ul	163-337	
	Uroanálisis				
	Densidad	1,014			1,01-1,03
	Esterasa leucocitaria	Negativo		/ul	
	Nitritos	Negativo			
	Proteínas	25	mg/dl		Negativo
	Glucosa	Normal	mg/dl		
	Cuerpos cetónicos	Negativo	mg/dl		
	Urobilinógeno	Normal	mg/dl		
	Bilirrubinas	1	mg/dl		
	Hemoglobina	Negativo			
	Leucocitos	1/CPA			0-4 CPA
	Bacterias	Escasas			Negativo
	Moco				Negativo o escaso
	Química clínica				
	Creatinina en suero	1,73	mg/dl		0,67-1,17
	Nitrógeno ureico	26,8	mg/dl		6-20
	Sodio en suero	131,3	mmol/l		136-145
	Potasio en suero	5,68	mmol/l		3,5-5,1
	Cloro	97,8	mmol/l		98-107
	Magnesio en suero	2,26	mg/dl		1,59-2,56
Calcio	9,16	mg/dl		8,6-10	
Fósforo	3,48	mg/dl		2,5-4,5	
Proteína C reactiva	12,84	mg/dl		0-0,5	

Fuente: elaboración propia.

Debido a la persistencia del dolor, a pesar de optimización analgésica, al día 5 se solicitó tomografía computada de tórax y abdomen, con hallazgos de adenopatías retroperitoneales, hepatoesplenomegalia, líquido libre, edema periportal, nefropatía crónica de ambos riñones nativos, ectasia de la pelvis renal del injerto, cambios atróficos del páncreas nativo e injerto pancreático de apariencia usual. Además, se visualizó un nódulo pulmonar, escaso derrame pleural derecho con atelectasia asociada y lesión ósea en el húmero izquierdo de predominio lítico, con engrosamiento irregular de cortical que sugiere compromiso infiltrativo y nódulos de Schmorl en platillos vertebrales de T11, L1, L2 y L3, sin otras alteraciones óseas.

Al tener en cuenta lo anterior, se consideró que el paciente tenía congestión venosa hepatoportal con colestasis intrahepática asociada, con sospecha de patología oncológica con compromiso metastásico de primario desconocido. Para el día 10 de estancia hospitalaria, presentó lesión renal aguda KDIGO 2 y los reportes paraclínicos mostraron también anemia, trombocitopenia, hipoalbuminemia e hiponatremia persistentes. Los tiempos de coagulación no se encontraban prolongados, pero los niveles de tacrolimus estaban elevados para el momento del trasplante (rango institucional esperado de 10-12 ng/ml), lo que condicionó una mayor inmunosupresión e hiperbilirrubinemia, a expensas de la bilirrubina directa, alteración en las enzimas hepáticas con patrón colestásico y ascenso de la PCR (tabla 2). Los exámenes microbiológicos fueron negativos.

Tabla 2. Paraclínicos día 10 de evolución clínica

Tiempo de evaluación	Analito	Valor	Unidades	Valor de referencia
Día 10 de evolución clínica hospitalaria	Leucocitos	4,71	$\times 10^3/\text{ul}$	4,23-9,07
	Neutrófilos	4,03	$\times 10^3/\text{ul}$	0,03-0,11
	Neutrófilos	85,6	(%)	34-67,9
	Linfocitos	0,20	$\times 10^3/\text{ul}$	1,32-3,57
	Linfocitos	4,2	(%)	21,8-53,1
	Monocitos	0,41	$\times 10^3/\text{ul}$	0,3-0,82
	Eosinófilos	0,01	$\times 10^3/\text{ul}$	0,04-0,54
	Basófilos	0,01	$\times 10^3/\text{ul}$	0,01-0,08
	Hemoglobina	9,3	g/dl	13,7-17,5
	Hematocrito	28,6	%	40,1-51
	Volumen corpuscular medio	84,4	fl	79-92,2
	Hemoglobina corpuscular media	27,4	pg	25,7-32,2
	Plaquetas	70	$\times 10^3/\text{ul}$	163-337

Química clínica			
Creatinina en suero	2,92	mg/dl	0,67-1,17
Nitrógeno ureico	43,8	mg/dl	6-20
Sodio en suero	129,4	mmol/l	136-145
Potasio en suero	4,02	mmol/l	3,5-5,1
Cloro	93,2	mmol/l	98-107
Calcio	7,87	mg/dl	8,6-10
Fósforo	4,08	mg/dl	2,5-4,5
Bilirrubina total	1,33	mg/dl	0-1,4
Bilirrubina directa	1,31	mg/dl	0,03
Bilirrubina indirecta	0,02	mg/dl	
Alanina aminotransferasa	22,1	U/l	0-41
Aspartato amino transferasa	30,5	U/l	0-38
Fosfatasa alcalina	433,1	U/l	40-129
Gamma glutamil transferasa	350	U/l	0-71
Deshidrogenasa láctica	273	U/l	135-225
Albúmina en suero	1,99	g/dl	3,5-5,2
Proteína C reactiva	25,52	mg/dl	0-0,5
Coagulación			
Tiempo de protrombina	14	Seg	9,4-12,5
Tiempo de tromboplastina parcial activada	28,7	Seg	25,1-36,5
INR	1,2		
Microalbuminuria			
Creatinina en orina parcial	92,04	mg/dl	40-278
Microalbuminuria automatizada en orina parcial	3,00	mg/dl	0-20

Relación de albuminuria y creatinuria	3,26		
Proteínas totales en orina parcial	15,34	mg/dl	0-12
Drogas terapéuticas/toxicología			
Tacrolimus semiautomatizado o automatizado	15,40	ng/ml	5-20

Fuente: elaboración propia.

12 días posterior al ingreso, la saturación del paciente disminuyó hasta 90-92 %, con edema grado II en miembros inferiores, oliguria, ascitis y hepatoesplenomegalia palpables, con sintomatología restrictiva asociada. Por sobrecarga hídrica, se restringió su aporte y se inició manejo con furosemida.

Ante la persistencia de disnea por sobrecarga hídrica y alteración de la función renal, se reinició terapia de reemplazo renal. En aras de descartar alguna patología cardíaca, se realizó ecocardiograma transtorácico pero resultó sin hallazgos que explicaran la clínica del paciente, con contractilidad global y segmentaria conservada, y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, por lo que se consideró manifestaciones de etiología renal.

Al día 15 de hospitalización, se obtuvo muestra para biopsia de ganglio retroperitoneal que reveló estudio inmunofenotípico sin evidencia de infiltración por síndrome linfoproliferativo B, T o NK, con cultivos de bacterias, KOH y baciloscopias negativos, además de cambios compatibles con vasculitis leucocitoclástica, por lo que se ordenó la toma de crioglobulinas y el resultado arrojó que era positivo posterior a 24 horas de refrigeración, a una temperatura de 5-8 °C, con factor reumatoideo de 23,5 (positivo), además de ANCAS (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) negativos, ANAS (anticuerpos antinucleares) negativos, anti-DNA negativo, ENAS (antígenos nucleares extraíbles) negativos, C3 69 mg/dl y C4 11,27 g/dl, con anticuerpos para hepatitis B y C negativos.

Al mes de hospitalización, el paciente presentó una urgencia hipertensiva, a pesar de tener un manejo con tres antihipertensivos. Asimismo, cursó con anasarca, trombocitopenia de $61 \times 10^3/\text{ul}$ y persistencia en la elevación de azoados con Cr (creatinina) en 2,9 y BUN de 39,2 por lo que fue llevado a biopsia renal en pro de esclarecer el diagnóstico, la cual mostró glomerulonefritis proliferativa difusa de patrón membranoproliferativo, mediada por complejos inmunes IgM dominante con tinción de *full house* (MPGN-IC) o antiguamente denominada (MPGN tipo

I), con aproximadamente un 20 % de semilunas celulares. Al ser así, se estableció diagnóstico de enfermedad mediada por crioglobulinemia mixta, por lo que se comenzó terapia con rituximab y esteroides con exitosa recuperación (figura 1).

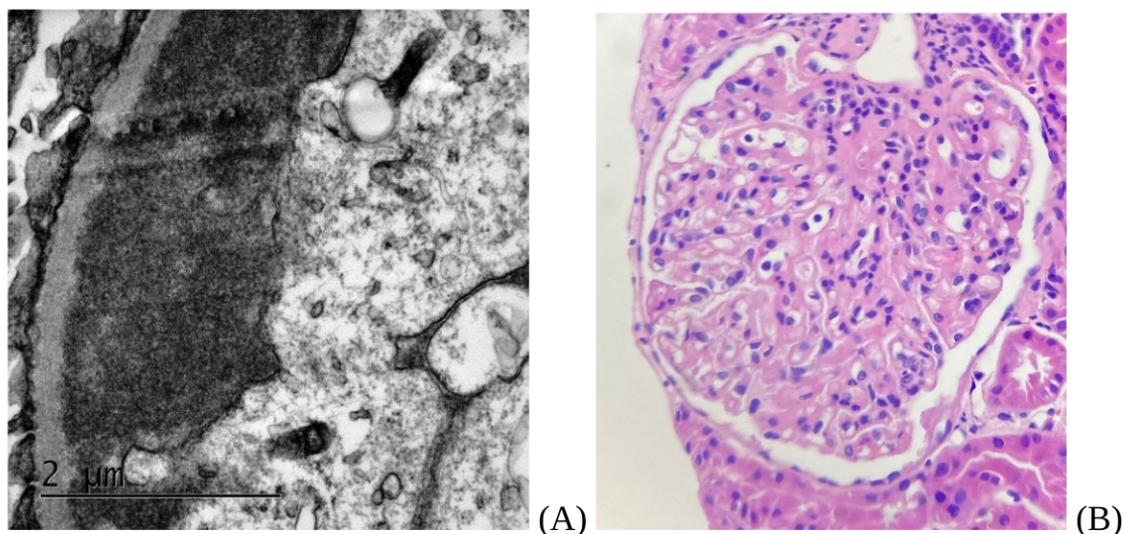


Figura 1. Biopsia renal de riñón trasplantado. 1A) Microscopía electrónica: depósitos granulares subendoteliales sin depósitos organizados; 2B) Microscopía óptica H&E (40x): se identificó un glomérulo difuso y con engrosamiento difuso de las membranas basales glomerulares con hiper celularidad mesangial e hiperplasia endocapilar focal y segmentaria

Fuente: elaboración propia.

Discusión

No se encontró documentada una relación bibliográfica previa entre infección por dengue y crioglobulinemia, sin embargo, el estudio más cercano fue un estudio prospectivo realizado en arbovirus, en el que se logró demostrar una relación entre la infección crónica por el virus del Chikungunya (CHIKV) y la presencia de crioglobulinemia mixta, con una fuerza de asociación mayor al 94 %, mostrando una relación negativa entre la prevalencia de crioglobulinemia y el tiempo transcurrido tras el inicio de la enfermedad, manteniéndose una prevalencia estable del 80 % durante los primeros tres meses, con disminución al 57 % en el segundo semestre y persistencia de la detección de crioglobulinas en el 55 % de los pacientes evaluados durante más de un año. La reaparición o exacerbación de los niveles de crioglobulinas era sincrónica con la exacerbación sintomática [5].

La literatura reportó que los arbovirus con repercusiones renales importantes pertenecen al género de los flavivirus, como lo son el caso del Zika y el dengue. Además, varios estudios han mostrado niveles altos del virus del Zika (ZIKV) en muestras de orina de pacientes con

infección agudas, que persistían incluso hasta más de dos semanas después del comienzo de los síntomas [6]. Por otra parte, algunos estudios realizados *in vitro* mostraron que los podocitos, las células endoteliales glomerulares y las células mesangiales son altamente permisivas para la infección y replicación de ZIKV, lo que los convierte en potenciales reservorios para la diseminación del virus. Además, la carga de infección por ZIKV en los podocitos se correlacionó positivamente con un aumento de la inducción transcripcional de citoquina proinflamatorias. A pesar de lo anterior, no se han descrito lesiones funcionales o estructurales por ZIKV a nivel renal [7].

Ahora bien, aunque la necrosis tubular aguda encabeza la lista de causas de injuria renal aguda en la infección por el virus del dengue (DENV), dado por el *shock* hipovolémico, la fuga capilar y la rabdomiólisis con la que suelen cursar los pacientes con dengue grave, también se han descrito lesiones citopáticas directas en los túbulos renales causadas por el virus [8]; y la lesión renal aguda ha sido descrita en, aproximadamente, el 15 % de los casos de infección por dengue. Por otra parte, la glomerulonefritis, en el contexto de la infección por el virus del dengue (DENV), ha sido ampliamente descrita y puede ocurrir tanto por depósito de complejos inmunes, como por lesión viral directa en el tejido renal. Estos mecanismos pueden generar un patrón histológico característico de glomerulonefritis membranoproliferativa, con hiper celularidad mesangial predominante y depósitos de complejos inmunes, incluyendo IgM, o un patrón proliferativo difuso, como el observado en el caso del paciente. Se han reportado casos de glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa con hallazgos similares, aunque el mecanismo fisiopatológico subyacente no ha sido completamente esclarecido. Algunos estudios han evidenciado la presencia de antígenos virales del dengue en células epiteliales tubulares renales; sin embargo, no se ha determinado con certeza si esta presencia es resultado de una invasión viral directa o de la expresión de fragmentos virales tras la fagocitosis de partículas virales degradadas [9].

En relación con el daño renal asociado a la infección por dengue, *Pagliari et al.* describieron una serie de 20 especímenes de riñón de pacientes con fiebre hemorrágica por dengue, en los cuales los hallazgos más relevantes correspondieron a congestión glomerular con eritrocitos falciformes, células tubulares con núcleos picnóticos, congestión de los capilares glomerulares y peritubulares, infiltrados inflamatorios crónicos leves con células plasmáticas, necrosis tubular aguda, atrofia tubular focal y fibrosis. Adicionalmente, identificaron nefritis tubulointerstitial con infiltración de células mononucleares, dilatación tubular leve, cilindros hialinos y proliferación endotelial leve [10].

Desde una evaluación inmunohistoquímica, observaron la predominancia de linfocitos T CD4+ en comparación a los linfocitos T CD8+, así como un incremento en la cantidad de macrófagos CD68+. Los resultados de esta serie sugieren que la lesión glomerular podría estar mediada por la expresión celular de interleucina 17 (IL-17) e interleucina 18 (IL-18), las cuales parecen desempeñar un papel importante en el aumento de la permeabilidad vascular o representar una indicación de la activación de la respuesta inmune local.

La IL-17 es una citocina activadora del endotelio que facilita la atracción de neutrófilos y la expresión de células de adhesión implicadas en la transmigración leucocitaria. Además, se ha reportado que la IL-17 promueve la expresión de E-selectina, VCAM1 e ICAM-1.

Del mismo modo, el predominio de linfocitos TCD4+ sobre CD8+, células B y células NK y la elevada expresión de IL-17 e IL-18, podrían reflejar la respuesta inflamatoria aguda y contribuir a la lesión local [10].

Un análisis longitudinal en una cohorte en Colombia, sobre la magnitud y cinética de la respuesta inmune asociada a dengue grave, logró capturar diferencias en la afluencia de subtipos celulares, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad durante la fase aguda de la infección por DENV. De acuerdo con este estudio, pacientes con progresión a dengue grave mostraron un mayor nivel de células plasmáticas y expresaron mayores niveles de Ki-67 al ser enriquecidas con inmunoglobulina G (IgG), en comparación a pacientes sanos, con dengue no complicado y con dengue con signos de alarma, lo que se tradujo en una mayor producción de anticuerpos y una mayor proliferación celular, revelando una activación más grande y rápida de la respuesta de la memoria en los pacientes con progresión a dengue grave, en comparación con pacientes con dengue no complicado. Así mismo, se encontró una mayor cantidad y expresión de Ki-67 de linfocitos T reguladores en pacientes con progresión a dengue grave en comparación a pacientes con dengue no complicado y pacientes sanos; con elevación, además, de los niveles de antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) y PD1. En este punto, resulta importante remarcar la asociación entre CTLA-4 y CD38. De la misma forma, se demostró una mayor expresión de estas moléculas en pacientes con dengue no complicado en comparación a pacientes sanos [11].

Al considerar la intensificación de la magnitud y cinética del sistema inmune en pacientes con dengue grave, la literatura describe, además, la formación de complejos inmunes circulantes, activación del complemento, liberación de histamina y liberación masiva de citoquinas en la sangre, que pudieran explicar manifestaciones clínicas poco comunes en los pacientes infectados por el DENV, dentro de los que destacan una amplia gama de trastornos

hematológicos, incluida la trombocitopenia, la supresión de la médula ósea, la activación de la fibrinólisis y la coagulación intravascular diseminada, por lo que se han reportado casos en los que la infección viral podría actuar como desencadenantes de síntomas atípicos y alteración del perfil reumatológico, con reporte de crioglobulinemia durante la fase aguda de la enfermedad [12].

Finalmente, en cuanto al tratamiento de la patología, si bien algunas guías recomiendan el tratamiento con esteroides, agentes citotóxicos con o sin plasmaféresis solo para sujetos con enfermedad progresiva, es decir, proteinuria de rango nefrótico y disminución de la función renal, el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 depletante de los linfocitos B, utilizado como opción de tratamiento en pacientes con enfermedades glomerulares primarias; este ha sido descrito en casos clínicos y series retrospectivas de casos en lesiones como las del paciente del presente caso, mostrando una respuesta parcial y completa en la mayoría de casos de pacientes con GNMP asociada a inmunoglobulinas.

Por otra parte, el rituximab parece mostrar un efecto protector en los podocitos, al prevenir su apoptosis mediante la regulación de la esfingomielina fosfodiesterasa y la actividad de la esfingomielinasa ácida, lo que estabiliza el citoesqueleto celular. Al tener en cuenta que la GNMP se asocia con la deposición de inmunoglobulinas y la activación del complemento, así como los cambios glomerulares y tubulares inespecíficos son una consecuencia de ello, el agotamiento de la producción de autoanticuerpos de células B por rituximab representa un enfoque terapéutico razonable [13].

El caso anterior sugiere una glomerulonefritis membranoproliferativa con presencia de vasculitis asociada a crioglobulinas en el contexto de una infección por virus de dengue. En el conocimiento de los autores, este es el primer caso reportado con esta patología que cuenta con un tratamiento efectivo y con injertos pancreático y renal funcionales a los 18 meses posteriores al evento, además, el paciente permanece con creatinina de 1,65 mg/dl y sin uso de insulina.

Contribución de los autores

Carlos E. Duran: curación de los datos, investigación, redacción del borrador original, revisión, edición y adquisición de la información clínica y del consentimiento informado del paciente; Paula A. Moncayo: curación de los datos, investigación, redacción del borrador original, revisión, edición y adquisición de la información clínica y del consentimiento informado del paciente; Carlos Jiménez: curación de los datos, investigación, redacción del borrador original, revisión, edición y adquisición de la información clínica y del consentimiento informado

del paciente; Elena M. Useche: curación de los datos, investigación, redacción del borrador original, revisión, edición y adquisición de la información clínica y del consentimiento informado del paciente; Liliana Mesa: curación de los datos, investigación, redacción del borrador original, revisión, edición y adquisición de la información clínica y del consentimiento informado del paciente; Johanna Schweineberg: curación de los datos, investigación, redacción del borrador original, revisión, edición y adquisición de la información clínica y del consentimiento informado del paciente; Juan G. Posada: curación de los datos, investigación, redacción del borrador original, revisión, edición y adquisición de la información clínica y del consentimiento informado del paciente.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación externa para la realización, redacción o publicación de este caso clínico.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con la redacción o publicación del presente artículo.

Implicaciones éticas

Este caso fue desarrollado respetando los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la recolección y publicación de la información clínica. Asimismo, el caso fue sometido a revisión y recibió la aprobación del comité de ética en investigación de la institución.

Referencias

- [1] Retamozo S, Quartuccio L, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemia. *Med Clin.* 2022;158(10):478-87. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.11.017> ↑Ver página 3
- [2] Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: an update in 2019. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):707-13. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.016> ↑Ver página 3
- [3] Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood.* 2017;129(3):289-98. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-719773> ↑Ver página 3

- [4] Alpers CE, Smith KD. Cryoglobulinemia and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(3):243-9. <https://doi.org/10.1097/mnh.0b013e3282f8afe2> ↑Ver página 3, 4
- [5] Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, Rogier C, Botelho-Nevers E, Tolou H, *et al.* Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(2):e374. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000374> ↑Ver página 9
- [6] Alcendor DJ. Zika virus infection and implications for kidney disease. *J Mol Med.* 2018;96(11):1145-51. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1692-z> ↑Ver página 10
- [7] Burdmann EA. Flaviviruses and kidney diseases. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(3):198-206. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.01.002> ↑Ver página 10
- [8] Prasad N, Patel MR. Infection-induced kidney diseases. *Front Med.* 2018;5:327. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00327> ↑Ver página 10
- [9] Yau A, Murugapandian S, Rizvi A, Gaddy A. Viral nephropathies: core curriculum 2024. *Am J Kidney Dis.* 2024;84(6):767-79. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.06.014> ↑Ver página 10
- [10] Pagliari C, Simões Quaresma JA, Kanashiro-Galo L, Viegas de Carvalho L, Oliveira Vitoria W, da Silva WL, *et al.* Human kidney damage in fatal dengue hemorrhagic fever results of glomeruli injury mainly induced by IL17. *J Clin Virol.* 2016;75:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.12.005> ↑Ver página 10, 11
- [11] Robinson ML, Glass DR, Duran V, Agudelo Rojas OL, Sanz AM, Consuegra M, *et al.* Magnitude and kinetics of the human immune cell response associated with severe dengue progression by single-cell proteomics. *Sci Adv.* 2023;9(12):eade7702. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ade7702> ↑Ver página 11
- [12] Fontes Jardim DL, Lemos Tsukumo DM, Angerami RN, de Carvalho Filho MA, Abdalla Saad MJ. Autoimmune features caused by dengue fever: a case report. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(1):92-5. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702012000100018> ↑Ver página 12
- [13] Rudnicki M. Rituximab for treatment of membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathies. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2180508. <https://doi.org/10.1155/2017/2180508> ↑Ver página 12