ISSN 1669-9106 MEDICINA (Buenos Aires) 2026: 86: 1344-1348

HIPERGAMMAGLOBULINEMIA POLICLONAL, HIPERTENSIÓN PULMONAR, HIPERVISCOSIDAD Y COAGULOPATÍA EN UN PACIENTE CON RHUPUS

PABLO SCHUARZBERG[1], VIRGINIA PRINCIC[1], BENJAMÍN F. BARAKIAN[2], ROSANA RAIMONDI[3], SOFÍA AGUIRRE[3], OCTAVIO MAZZOCHI[1]

[1]Quinta Cátedra de Medicina, Departamento de Medicina, [2]Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorios de Autoinmunidad y Proteinas,[3]Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Hemostasia, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Pablo Schuarzberg, Hospital de Clínicas José de San Martín, Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
E-mail: pschuarzberg@hotmail.com
Recibido: 6-XI-2025
Aceptado: 28-IV-2026

Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 29 años con diagnóstico de síndrome Rhupus, internado por hipertensión pulmonar grave refractaria a los fármacos habituales. A su ingreso presentó hallazgos clínicos compatibles con un síndrome de hiperviscosidad sanguínea enmarcado en hipergammaglobulinemia policlonal extrema. Por rápida coagulación de las muestras y falta de retracción del coágulo no se pudo obtener suero para medir la viscosidad sérica inicial, aunque se constató su elevación en el curso del tratamiento.

Las pruebas de coagulación mostraron prolongación de los tiempos de protrombina (TP), tromboplastina parcial activado (APTT) y de trombina (TT), con disminución de factores de coagulación excepto el factor VIII, además de hipofibrinogenemia. El TP y el TT corrigieron con plasma normal, no así el APTT, esto último por un fenómeno de interferencia secundario a la hipergammaglobulinemia. Se constataron también dímero D elevado y tiempo de lisis de euglobulinas acortado como expresión de hiperfibrinolisis.

Presentó además ascitis transitoria cuyo gradiente sero-ascítico fue mayor de 1.1. La biopsia hepática transyugular mostró esteatosis moderada, siendo escasa la muestra obtenida.

Tras recibir cuatro pulsos de ciclofosfamida por vía intravenosa mejoró la función ventricular derecha, se redujo presión arterial pulmonar, se normalizaron las pruebas de coagulación y se redujo a la mitad el valor de gammaglobulinas. Concomitantemente mejoró el estado general. Se interpretó que la hiperviscosidad sanguínea causada por hipergammaglobulinemia actuó como agravante de la hipertensión pulmonar. Las alteraciones de la coagulación se adscribieron a hepatopatía crónica. Se destaca la respuesta favorable al tratamiento con ciclofosfamida.

Palabras clave: síndrome Rhupus, hipertensión pulmonar, viscosidad sanguínea, hipergammaglobulinemia

Abstract

Polyclonal hypergammaglobulinemia, pulmonary hypertension, hyperviscosity and coagulopathy in a patient with Rhupus

We present the case of a 29-year-old male diagnosed with Rhupus syndrome, hospitalized for severe pulmonary hypertension refractory to standard drugs. On admission, he presented clinical findings compatible with blood hyperviscosity in the framework of extreme polyclonal hypergammaglobulinemia.

Due to the rapid coagulation of the samples and the lack of clot retraction, it was not possible to obtain serum to measure the initial serum viscosity, although it was found to be elevated in the course of treatment.

Coagulation tests showed prolongation of prothrombin (PT), activated partial thromboplastin (APTT) and thrombin (TT) times, with decreased coagulation factors except factor VIII, in addition to hypofibrinogenemia. PT and TT corrected with normal plasma, but not APTT, the late probably due to an interference phenomenon secondary to hypergammaglobulinemia. Elevated D-dimer and shortened euglobulin lysis time were observed as well as an expression of hyperfibrinolysis.

He also presented transitory ascites with a sero-ascitic gradient greater than 1.1. The transjugular liver biopsy showed moderate steatosis, although the sample was scarce.

After receiving four pulses of intravenous cyclophosphamide, right ventricular function improved, pulmonary arterial pressure was reduced, coagulation tests were normalized, and gamma globulin values were halved. Concomitantly, the general condition improved.

It was interpreted that blood hyperviscosity caused by hypergammaglobulinemia acted as an aggravating factor for pulmonary hypertension The coagulation disorders were ascribed to chronic liver disease. The favorable response to treatment with cyclophosphamide is highlighted.

Key words: Rhupus syndrome, pulmonary hypertension, hyperviscosity syndrome, hypergammaglobulinemia

El Rhupus es un síndrome de superposición que combina las características clínicas y serológicas de artritis reumatoidea (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). La mayoría de los casos descriptos presentan una predominancia de las manifestaciones articulares de la AR, mientras que las manifestaciones propias del LES suelen ser más leves que en el LES aislado[1]. La hipertensión pulmonar (HTP) puede presentarse en enfermedades autoinmunes, agravando su pronóstico.

Frecuentemente es dable hallar hipergammaglobulinemia policlonal en estas enfermedades, como expresión de la activación excesiva de los linfocitos B, aunque raramente alcanza valores extremos. Cuando ello ocurre, una de las consecuencias posibles es el síndrome de hiperviscosidad sanguínea (SHV)[2].

En este trabajo se discute la probable vinculación de la hiperviscosidad sanguínea con la hipertensión pulmonar, se analizan las alteraciones de la coagulación halladas y se describe la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Caso clínico

Se presenta el caso de un hombre de 29 años internado por progresión de su disnea habitual a clase funcional III-IV y edema en miembros inferiores, con episodios de epistaxis y úlceras orales sangrantes.

Como antecedentes presentaba AR diagnosticada hacía 3 años y caracterizada por compromiso articular típico de ambas manos, doble seropositiva a títulos elevados con factor reumatoideo (FR) mayor de 600 UI/mL (valor de referencia (VR): menor de 14 UI/mL) y anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (ACCP) mayor de 500 U (VR): menor de 20 U).

En los años subsiguientes desarrolló hipertensión pulmonar y agregó las siguientes manifestaciones: úlceras orales, serositis (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico) y polineuropatía axonal sensitivo motora.

Al examen físico se lo notó adelgazado, bradipsíquico, con edema 4/6 en miembros inferiores, signos clínicos de hipertensión pulmonar, desviación cubital de los dedos de ambas manos, dedos en cuello de cisne, úlceras orales y lesiones equimóticas en cara anterior de ambas piernas

El panel reumatológico mostró anticuerpos anti nucleocitoplasmáticos (ANA) positivos con patrón nuclear homogéneo (AC-1) y título mayor o igual a 1:1280 y anti ADNdc positivo fuerte. Los anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP y ANCA fueron negativos.

Prueba de Coombs directa negativa. C3: 58 mg/dL (RR: 90-180) y C4: 17mg/dL (RR: 10-40 mg/dL). Se diagnosticó LES, dado que reunía 4/11 criterios de la ACR, 5/17 criterios

De SLICC y 16 puntos según los criterios de EULAR/ACR. Esto, sumado al diagnóstico previo de AR, permitió encuadrarlo en la definición de Rhupus[1].

Los valores del hemograma fueron: hemoglobina: 9 g/dL, glóbulos blancos: 7080/mm^3 (linfocitos: 71.3% y neutrófilos: 17.1%) y recuento de plaquetas: 180 000/mm^3. Los parámetros de función renal y el sedimento urinario fueron normales. La proteinuria fue de 0.18 g/día.

El cateterismo de arteria pulmonar realizado previamente había demostrado hipertensión pulmonar precapilar grave con prueba de vasorreactividad con ilioprost positiva.

Por tal motivo se había instaurado tratamiento con sildenafil, ambrisentan y epoprostenol con escasa respuesta.

La obtención de muestras de sangre al momento del ingreso, y hasta la instauración del tratamiento inmunosupresor resultó dificultosa por la obstrucción de las agujas. Una vez obtenidas, coagulaban rápidamente, pero sin producirse la retracción del coágulo y la exudación del suero. Esto impidió inicialmente la medición de la viscosidad.

El laboratorio de hemostasia evidenció un tiempo de protrombina (TP) de 48% (RR: 70-100%), que corrigió con

plasma normal, y un tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) de 61.1 segundos (RR: 30-43 segundos) que no corrigió.

Se descartó la presencia de heparina por la medición de actividad anti-Xa que arrojó un valor menor de 0.10 UI/mL. El estudio de anticoagulante lúpico resultó negativo.

Con estos resultados se procedió al dosaje de factores de la coagulación, los cuales estuvieron disminuidos a excepción del factor VIII que estaba dentro del RR. Se realizaron

curvas de paralelismo, dejando en evidencia el déficit real de factores y no la presencia de inhibidores.

El fibrinógeno se encontraba disminuido (124 mg/dL. RR: 200-400 mg/dL), y en concordancia, el tiempo de trombina se hallaba prolongado y corregía con plasma normal. El estudio del sistema fibrinolítico mostró un dímero D elevado (3.57 mcg/mL FEU, valor de referencia (VR): menor de 0.5 mcg/mL) con un tiempo de lisis de euglobulinas acortado.

Presentó proteínas totales (PT) elevadas (11 g/dL) con grave hipoalbuminemia (1.7 g/dL). El proteinograma electroforético (Fig. 1) reveló una muy marcada hipergammaglobulinemia policlonal (zona gamma 6.31 g/dL. RR: 0.7-1.6 g/dL), con las siguientes concentraciones de inmunoglobulinas: Inmunoglobulina G: 5369 mg/dL (RR: 700-1500 mg/dL, Inmunoglobulina A: 716 mg/dL (RR: 70-400 mg/dL), e inmunogobulina M: 686 mg/dL (RR: 40-230 mg/dL). La inmunofijación confirmó el origen policlonal del aumento de inmunoglobulinas. Se hallaron vestigios de crioglobulinas.

Se decidió entonces iniciar tratamiento con pulsos de ciclofosfamida. Recién tras el primer pulso pudo medirse la viscosidad sérica (relativa a solución fisiológica) (VSR) cuyo valor fue 2.7 (VR: menor a 1.8).

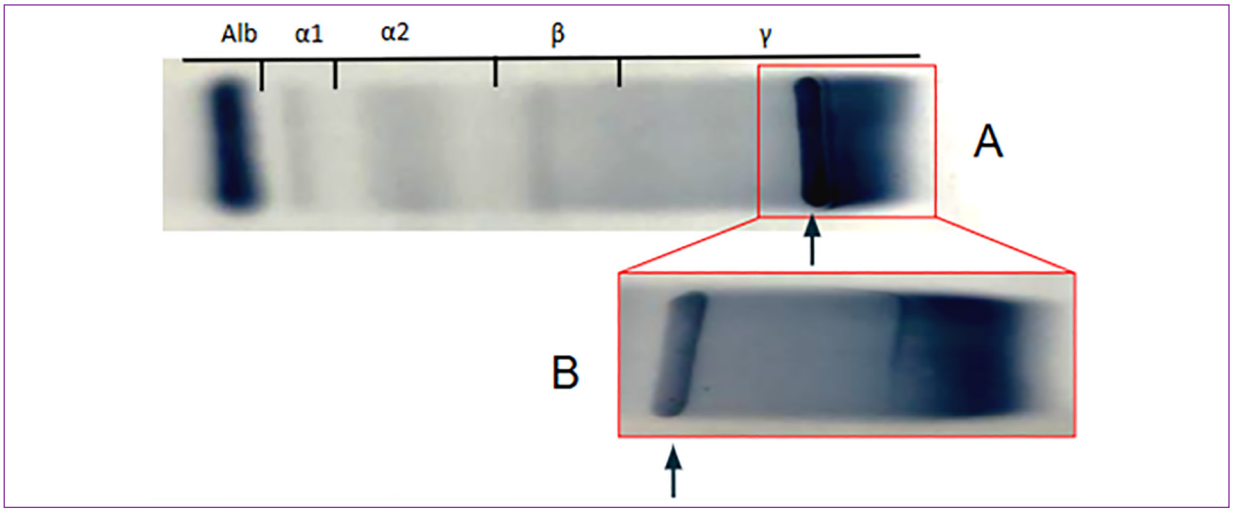
En el curso de su evolución presentó ascitis. Por paracentesis se obtuvo un líquido con 132 células/mm^3 (100% linfocitos), PT 0.5 g/dL, albúmina 0.1 g/dL. En la muestra sérica las PT fueron de 8.1 g/dL y la albúmina de 1.3 g/dL. El gradiente de albúmina sero-ascítico (GASA) fue de 1.2 g/dL. El eco doppleresplenoportal mostró hígado y bazo de tamaño y ecoestructura normales, vena porta de calibre aumentado (17 mm) con flujo hepatópeto conservado (velocidad máxima 11.3 cm/segundo) y venas esplénica y suprahepáticas permeables con flujo conservado. Se visualizaron colaterales esplenorrenales.

El hepatograma fue normal, aunque con valor de pseudocolinesterasa baja (3268 UI/L. RR: 5320-12 920 UI/L). Los estudios serológicos para hepatitis A, B y C, y anticuerpos antimitocondriales fueron negativos.

Se realizó biopsia hepática transyugular obteniéndose escasa muestra. La histología mostró esteatosis moderada y un leve y variable infiltrado inflamatorio en los espacios porta.

Se completaron 4 pulsos de 1 gramo de ciclofosfamida intravenosa a lo largo de 6 meses, mejorando el estado clínico general, normalizando los parámetros de la coagulación, reduciendo los niveles de inmunoglobulinas y la presión pulmonar conjuntamente con la mejoría de los parámetros de función del ventrículo derecho medidos por ecocardiograma (Tabla 1).

Tabla 1 | Proteinograma en acetato de celulosa gelatinizado, con siembra habitual (A) y adelantada (B) para optimizar la visualización de la fracción gamma



Se observa marcada hipergammaglobulinemia policlonal con restricción en la movilidad de las inmunoglobulinas en la región gamma lenta.
Los puntos de siembra (flechas) muestran intensa tinción, reflejando la dificultad de las proteínas para penetrar en la matriz, atribuible a la presencia de inmunocomplejos de alto peso molecular o a la propia hiperviscosidad sérica

Tabla 1 | Parámetros comparativos de laboratorio, presión arterial pulmonar y función ventricular derecha luego de 4 pulsos de ciclofosfamida

Parámetros de laboratorio	Inicio	Post tratamiento	Valores normales
APTT	74	46.5	30-43 seg
TP	49	75	70-110 %
Dímero D	3.57	0.96	Menor de 0.5 µg/mL FEU
Gammaglobulinas	6.31	3.20	0.6-1.3 g/dL
IgG	5368	3817	700-1600 mg/dL
Parámetros de presión arterial pulmonar y función ventricular derecha	**Inicio**	**Post tratamiento**	**Valores normales**
PSAP	73 mmHg	58 mmHg	< 30 mmHg
Onda S´ tisular	13 cm/seg	18 cm/seg	> 10 cm/seg
CAF	32 %	34 %	> 35 %
VPRT	4.12 ms	3.65 ms	2.5-3.5 ms

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; TP: tiempo de protombina; IgG: inmunoglobulina G; PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar; CAF: cambio de área fraccional; VPRT: velocidad pico de reflujo tricuspídeo

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente para la publicación del caso.

Discusión

El desarrollo HTP secundaria en pacientes con Rhupus cuenta con aislados reportes en la literatura[3].

En LES la prevalencia de HTP reportada es de 0.5 a 17.5%. La mitad de los casos son mediados primariamente por mecanismos inmunológicos o inflamatorios sobre el árbol arterial pulmonar[4]. En estos se ha demostrado el beneficio del tratamiento con inmunosupresores, especialmente cuando la clase funcional es I, o II[5].

Consideramos que nuestro paciente tenía además un síndrome de hiperviscosidad sanguínea (SHV), fundamentado tanto por las manifestaciones clínicas (bradipsiquia, sangrado oral, lesiones equimóticas)[6], como por el fenómeno de oclusión de las agujas al momento de extraer sangre o de las pipetas de analizadores. Esto agravó la HTP[7].

La ausencia de retracción del coágulo se ha descripto como producto de alteraciones en la polimerización de la fibrina tanto en pacientes con gammapatías monoclonales como en hipergammaglobulinemias policlonales[8,9]. Esto impidió obtener muestras de suero para medir la VSR.

Suponemos un valor inicial de VSR más elevado que el que se obtuvo luego del primer pulso de ciclofosfamida, cuando el nivel de inmunoglobulinas ya había descendido de 5368 mg/dL a 4567 mg/dL (-15%).

La HV es más proclive a ocurrir en pacientes con gammapatías monoclonales. Sin embargo, también puede ocurrir cuando la elevación es policlonal. La IgM por su tamaño, es la inmunoglobulina que suele tener mayor impacto en la viscosidad, aunque la HV también puede deberse a elevación de IgG policlonal, especialmente con valores superiores a 6 g/dL[2].

Aunque la plasmaféresis es el tratamiento de elección, este no se consideró dada la imposibilidad de medir inicialmente la VSR.

En pacientes con artritis reumatoidea se han descripto SHV en el marco de títulos altos de factor reumatoideo, mediado por la formación de inmunocomplejos con IgG[10].

La magnitud de la hipergammaglobulinemia fue interpretada como el resultado de por lo menos dos condiciones coexistentes: enfermedad autoinmune y hepatopatía crónica[2].

Si bien la biopsia hepática mostró esteatosis como hallazgo principal, los trastornos de la coagulación y la ascitis con GASA mayor a 1.1 sugieren la presencia de una hepatopatía crónica con hipertensión portal. En ese marco, el

nivel de proteínas totales en líquido ascítico extremadamente bajo, favorece una causa hepática en desmedro de una causa cardíaca de hipertensión portal[11].

El compromiso hepático en LES puede presentarse bajo múltiples formas. Sin embargo, la mayoría de las veces no alcanza a ser grave[12].

El déficit de factores, que prolongó los tiempos de coagulación, fue interpretado como secundario a defecto en la síntesis, y la elevación del dímero D con tiempo de lisis de euglobulinas acortado, a fenómeno de hiperfibrinólisis, ambos vinculables a hepatopatía crónica.

El APTT prolongado que no corrigió con plasma normal podría adscribirse a un fenómeno de interferencia por la hipergammaglobulinemia[13,14], ya que los valores se normalizaron cuando disminuyeron los valores de gammaglobulinas.

La presencia de linfocitosis asociada a neutropenia no fue aclarada. No se descarta que haya sido causada por una expansión (clonal o no) de la población de linfocitos grandes granulares. En esta entidad existe una desregulación del sistema inmune, y puede originar enfermedades autoinmunes, predominantemente AR, e hipergammaglobulinemia[15].

Se destaca la respuesta favorable de todas las variables al tratamiento con ciclofosfamida.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, Aouba A, de Boysson H. Rhupus: a systematic literature review. *Autoimmun Rev* 2020; 19:102612.
2. Zhao EJ, Cheng CV, Marttman A, Chen LY. Polyclonal hypergammaglobulinaemia: assessment, clinical interpretation and management. *Lancet Haematol* 2021; 8:e365-75.
3. Shovman O, Langevitz P, Shoenfeld Y. Rhupus; unusual presentations. *Clin Rheumatol* 2015; 12:2041-6.
4. Parperis K, Velidakis N, Khattab E, Gkougkoudi E, Kadoglou PE. Systemic lupus erythematosus and pulmonary hypertension. *Int J Mol Sci* 2023; 24:5085.
5. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppresive therapy in lupus-and mixed connective tissue disease – Associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheumat* 2008; 58:521-31.
6. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood* 2018; 132:1379-85.
7. Eaton AM, Serota H, Kernodle GW, Uglietta JP, Crawford J, Fulkerson WJ. Pulmonary hypertension secondary to serum hyperviscosity in a patient with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1987; 82:1039-45.
8. Carr ME, Dent RM, Carr SHL. Abnormal fibrin structure and inhibition of fibrinolysis in patients with multiple myeloma. *J Lab Clin Med* 1996; 128:83-8.
9. Gabriel DA, Smith LA, Folds GD, Davis L, Cancelosi SE. The influence of immunoglobulins (IgG) on the assembly of fibrin gels. *J Lab Clin Med* 1983; 101:545-52.
10. Miller JB, Baer AN. Hyperviscosity syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2021; 48:788-9.
11. Runyon BA. Cardiac ascitis: a characterization. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:410-2.
12. Grover Sh, Rastogi A, Singh J, Rajbongshi A, Bihari Ch. Spectrum of histomorphologic findings in liver in patients with SLE: A Review. *Hepat Res Treat* 2014; 2014:562979.
13. Perkins HA, Mac Kenzie MR, Fudenberg HH. Hemostatic defects in dysproteinemia. blood 1970; 35:695-707.
14. Huang H, Huijun L, Dengju L, Effect of serum monoclonal protein concentration on haemostasis in patients with multiple myeloma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26:556-9.
15. Sivakumara M, Richards S. Immunological abnormalities of chronic large granular lymphocytosis. *Clin Lab Haem* 1997; 19:57-60.