



CASO 2-2014: MASCULINO 73 AÑOS CON CRIOGLOBULINEMIA



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Reporte de Caso

Recibido: 14/08/2013
Aceptado: 21/12/2013

Gabriela Román Ulloa¹
Arturo Runnebaum Jiménez²
Fabián Antillón²

¹Médica Residente de Medicina Interna. PPEM UCR-CENDEISSS. Hospital México.

²Médico Residente de Reumatología. PPEM UCR-CENDEISSS. Hospital México.

RESUMEN

La vasculitis asociada con crioglobulinas en el suero, suele presentarse usualmente en sujetos de mediana edad y su asociación con la infección por el virus de la hepatitis C hace indispensable la detección de éste para poder definir las pautas de manejo a seguir de forma oportuna. Se reporta el caso de un paciente atendido en el hospital México, un mes después de sus manifestaciones iniciales, como ejemplo de las presentaciones típicas que suele encontrarse en este tipo de vasculitis, el cual fue manejado y egresado sin mayores complicaciones

PALABRAS CLAVE

Crioglobulinemia. Vasculitis. Hepatitis C. Trastorno linfoproliferativo.

ABSTRACT

Vasculitis associated with the presence of cryoglobulins, usually happens in median age subjects, and frequently associated with Hepatitis C virus infection, which makes essential the detection of this virus in order to define the appropriate treatment. We report the clinical management of a patient at Hospital Mexico, one month after the first skin manifestations, with typical lesions, and positive evolution during hospitalization and after discharge

KEY WORDS

Cryoglobulins. Vasculitis. Hepatitis C, Lymphoproliferative disorder.



CASO CLÍNICO

Masculino de 73 años, vecino de San Carlos, agricultor, tabaquista activo 120 paq/año, etilista ocasional, hipertenso hace 10 años, tratado con Irbesartan 150 mg/d, sin otros antecedentes.

Se presentó a un hospital periférico con la historia de 1 mes de evolución de lesiones necróticas en todas las falanges distales de sus pies, asociadas a dolor y parestesias, fenómeno que apareció posteriormente en las falanges distales de la mano izquierda y luego se extendió a su mano derecha, con acrocianosis. Asoció pérdida de peso de 8 kg, sin fiebre, con pulsos normales; se le documentó anemia normo-norma, trombocitosis, creatinina en 1.76 mg/dl y VES en 140 mm/h.

Ante estos hallazgos, fue referido al Hospital México y fue ingresado. Al examen físico se le encontró adelgazado, sin fiebre, sin hallazgos patológicos a nivel cardiovascular, no presentaba caída de cabello, ni úlceras orales, con lesiones necróticas de todas las falanges distales en sus 4 extremidades.

Se realiza una biopsia de piel, que reportó en la dermis una vasculitis de pequeños vasos, con necrosis fibrinoide de su pared y microtrombos,

compatible con una *purpura fulminans*. Se realizó una velocidad de conducción nerviosa y una electromiografía que documentaron una neuropatía mixta (sensitivo-motora) axonal de los 4 segmentos. El ecocardiograma no mostró trastornos de contractilidad, sí un derrame pericárdico leve que no comprometía cámaras cardiacas, FE 60%, válvulas normales, sin vegetaciones.

Hemocultivo y urocultivo negativos, VDRL no reactivo, HIV negativo, serologías virales negativas, incluidas serologías por hepatitis, PCR 28. EGO sin datos infecciosos, sin proteinuria o cilindros. La orina de 24 horas reveló un aclaramiento endógeno de creatinina en de 50 cc/h, con 330 mg de proteinuria.

En los exámenes de inmunología, se detectó un anticuerpo anti-núcleo en 5 (corte en 1) con elevado anticuerpo anti doble cadena (69); ANCA negativas. Crioglobulinas positivas. Ante este último hallazgo, se intentó descartar algún proceso neoplásico de fondo; por lo que se le realizó una radiografía de tórax, TC de tórax y US de abdomen, todos normales. Con #3 guayacos en heces negativos, antígeno prostático normal y una gastroscopía que mostró una lesión a nivel de antro tipo metaplasia intestinal.

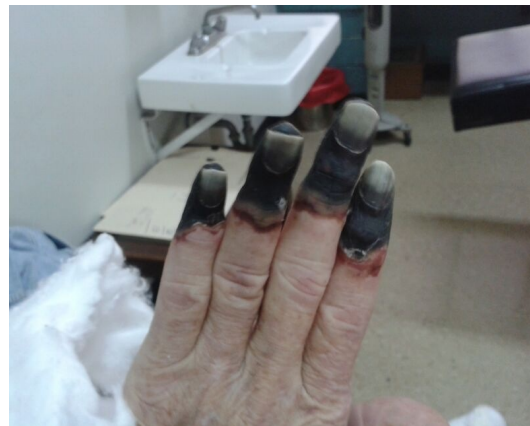
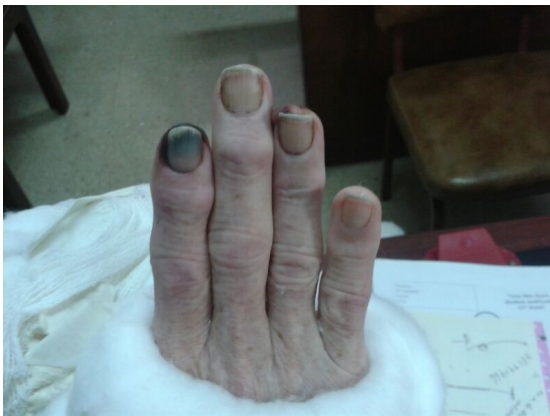


Figura 1. Mano derecha y mano izquierda del paciente, en orden usual.

Se diagnosticó como una crioglobulinemia y se le dió manejo inicial con medidas locales con guantes y botas de algodón, amlodipina a dosis máxima, prednisona a 1 mg/kg/d (25mg bid) y medidas antirresortivas. Se agregó además

metotrexate VO a 15 mg por semana. Llegó a recuperar la coloración y función de su mano derecha; no se recuperó el tejido afectado de las otras extremidades. No llegó a tener deterioro de la función renal ni compromiso del sistema



nervioso central. Se le dió seguimiento y actualmente se encuentra en la consulta externa de Reumatología del Hospital México.

DISCUSIÓN

La crioglobulinemia es una vasculitis de vasos pequeños que involucra la piel, las articulaciones, el sistema nervioso periférico y los riñones, que en un 80% de los casos se relaciona con la infección por el virus de hepatitis C^(1,2), con una prevalencia mayor entre los 45 y 65 años y de 10 casos por millón de habitantes⁽¹⁾.

Para el diagnóstico se utiliza la detección de los precipitados de globulinas en el suero del paciente a 4°C, las cuales permanecen disueltas a 37°C; motivo por el cual se recomienda tener especial cuidado con el transporte de la muestra, ya que puede dar cabida a falsos negativos. Otro estudio que puede orientar es la depleción del complemento, que se encuentra en un 70-90% de los casos de crioglobulinemia mixta^(1,2). La etiología de la enfermedad se relaciona con la precipitación de las crioglobulinas en la circulación y se estima que la presencia de síntomas en pacientes con crioglobulinemia positiva varía entre 2 y 50%⁽²⁾.

Se clasifican en tres tipos según el método de Brouet^(1,4):

- Tipo I: son crioglobulinas monoclonales siempre relacionadas con trastornos linfoproliferativos de células B.
- Tipo II que consisten de IgG policlonales con IgM monoclonales, con actividad del factor reumatoide.
- Tipo III son IgG e IgM ambas policlonales.

Se habla de crioglobulinemia esencial cuando no se tiene una causa clara, constituye un 10% de los casos de crioglobulinemia mixta y el porcentaje aumenta en el grupo de pacientes no infectados con el VHC^(1,2,4).

Los tipos II y III se consideran dentro del grupo de las crioglobulinemias mixtas y se pueden relacionar también con trastornos linfoproliferativos B, además con enfermedades del tejido conectivo (especialmente Sjögren) e

infecciones crónicas^(1,2,4,5). En el caso de las tipo I, la relación con trastornos linfoproliferativos no necesariamente es con linfomas, en la mitad de los casos se relacionan con procesos linfoproliferativos benignos de células B como la gammapatía monoclonal de significado desconocido, siglas en inglés *MGUS*^(1,4).

En general, las manifestaciones pueden variar desde artralgias hasta complicaciones fulminantes que comprometen la vida, como glomerulonefritis o vasculitis generalizada. El signo principal es una púrpura palpable, puede haber úlceras crónicas cutáneas, fenómeno de Raynaud y acrocianosis que evolucionan a necrosis digital. Las manifestaciones neurológicas incluyen desde axonopatía sensorial pura, hasta mononeuritis múltiple, siendo la forma más frecuente una polineuropatía sensorial o sensitiva-motora; usualmente lo referido es dolor, parestesia asimétrica que luego se vuelve simétrica. A nivel renal suele ocurrir una glomerulonefritis membranoproliferativa y puede ocasionar una insuficiencia renal aguda o crónica^(1,2,6). La intensidad de las manifestaciones varía según el tipo de crioglobulinemia^(1,4).

El tratamiento en pacientes que presentan infección por el virus de la hepatitis C es precisamente combatir el agente causal y el esquema actual consiste en la combinación de ribavirina y interferón- α pegilado (peg-IFN α) en los casos de enfermedad leve-moderada; puede ser además junto con un inhibidor de proteasa.

Con este tratamiento se ha logrado obtener una respuesta virológica sostenida hasta en un 80% de los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC. Para los casos severos, se debe utilizar un tratamiento agresivo que incluye ciclos cortos de metilprednisolona, como monoterapia o junto con plasmaféresis, con los cuales se ha obtenido una buena respuesta. El uso de inmunosupresores a largo plazo no ha demostrado beneficio si no se inicia el tratamiento antiviral^(1,4).

En cuanto al uso de rituximab, en pacientes con crioglobulinemia mixta HCV positiva, hay varios estudios que apoyan su utilización en pacientes que no han recibido ningún medicamento previo, solo o junto con la terapia habitual, con base en la variable disminución del tiempo hasta la



remisión⁽⁷⁾ o después del tratamiento con ribavirina + peg-interferón⁽⁸⁾.

En el caso de vasculitis por crioglobulinemia mixta no relacionada con la infección por VHC, no hay estudios suficientes que comparen las diferentes estrategias. En sujetos con formas leves-moderadas incluye evitar las bajas temperaturas, reposo en caso de púrpura y medicamentos como AINES, colchicina y disulona. El tratamiento de las formas severas se basa en la combinación de glucocorticoides, rituximab, otros inmunosupresores o plasmaféresis. También hay estudios que sugieren beneficio con el uso de rituximab, sin embargo, también se ha asociado con una mayor frecuencia de efectos adversos, en especial cuando se ha utilizado junto con glucocorticoides^(1,2,4).

En el caso de la vasculitis por crioglobulinemia tipo I, debido a la afectación cutánea y visceral que manifiesta y la patología hematológica de fondo, se ha despertado el interés en la terapia con rituximab, bortezomib, lenalidomida o talidomida. El tratamiento de base siempre será el mismo recomendado para la enfermedad hematológica de fondo y se podría agregar iloprost o plasmaféresis, particularmente en el tratamiento de las úlceras necróticas^(1,4,5).

En los casos relacionados con MGUS, el tratamiento varía desde glucocorticoides o agentes alquilantes solos, tratamiento con rituximab u otro biológico. La eficacia de rituximab aún es controversial⁽¹⁾.

CONCLUSIONES

La vasculitis asociada a crioglobulinemia es una entidad sistémica, cataogada como de pequeño vaso y manifestada usualmente en piel, articulaciones, sistema nervioso periférico y riñones.

Usualmente se presenta en individuos de mediana edad y está ampliamente relacionada con infección por el virus de hepatitis C, aunque también se ha descrito en ausencia de dicha infección.

El tratamiento en aquellos pacientes positivos para VHC debe ir inicialmente orientado a la infección propiamente dicha, mientras que en caso de que no se demuestre dicha infección, el arsenal terapéutico incluye desde medidas generales (como evitar la exposición al frío) hasta medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, esteroideos e inmunomoduladores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terrier Benjamin Cacoub Patrice. *Cryoglobulinemia vasculitis: an update*. Current Opinion in Rheumatology, 2013; 25:10-18.
2. Ramos-Casals M Stone JH Cid M Bosch X. *The cryoglobulinaemias*. Lancet 2012;379: 348-370.
3. Brouet JC Clauvel JP Danon F Klein M Seligmann M. *Biologic and clinical significance of cryoglobulins*. Am J Med 1974;57:775-788.
4. Terrier B Krastinova E Marie I *et al*. *Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey*. Blood 2012;119:5996-6004.
5. Martina NM Solé M Massó E Pérez N Campistol JM Quintana LF. *Mixed cryoglobulinaemia not related to hepatitis C virus, mesangiocapillary glomerulonephritis and lymphoplasmocytic lymphoma*. Nefrología. 2011;31(6):743-746.
6. Gueita TA Khairy NA Nasrallah MM Hussein H. *Subclinical renal involvement in essential cryoglobulinemic vasculitis and classic polyarthritis nodosa*. Joint Bone Spine. 2012;79:274-280.
7. De Vita S Soldano F Isola M *et al*. *Preliminary classification criteria for the diagnosis of cryoglobulinemia vasculitis*. Annals of Rheumatology Diseases 2011;70: 1183-1190.
8. Sneller MC Hu Z Langfor CA. *A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus - associated cryoglobulinemic vasculitis*. Arthritis Rheum 2012;64:835-842.