

Crioglobulinemia esencial con necrosis distal

Mercedes Carretero-Pérez, Silvia de-Las-Heras-Flórez

Análisis Clínicos. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España

Recibido: 21/11/2019

Aceptado: 03/05/2020

En línea: 31/08/2020

Citar como: Carretero-Pérez M, de-Las-Heras-Flórez S. Crioglobulinemia esencial con necrosis distal. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 68-70. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a5.

Cite this as: Carretero-Pérez M, de-Las-Heras-Flórez S. Essential cryoglobulinemia with distal necrosis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 68-70. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a5.

Autor para correspondencia: Mercedes Carretero-Pérez. merchu_cp@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Crioglobulinemia
- ▷ Hepatitis C

Resumen

La crioglobulinemia es la presencia en la sangre de proteínas que precipitan *in vitro* a bajas temperaturas y se disuelven a 37 °C. Afecta a las arterias de pequeño y mediano calibre, y a las venas. Hay un depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos. Si bien se puede observar este fenómeno en una gran cantidad de trastornos, se ha asociado en más del 90% de los casos a neoplasias de células B, hepatitis C y enfermedades autoinmunes. El porcentaje restante, llamado crioglobulinemia esencial, se caracteriza por un curso más severo y agresivo de la enfermedad junto con una peor respuesta terapéutica. El presente artículo describe el caso de una paciente afectada por crioglobulinemia esencial, en la que su mala evolución, a pesar del tratamiento, conllevó una amputación final transmetatarsiana.

Keywords

- ▷ Cryoglobulinemia
- ▷ Hepatitis C

Abstract

Cryoglobulinemia is the presence in the blood of proteins that precipitate in vitro at low temperatures, and dissolve at 37 °C. It affects the arteries of small and medium caliber and the veins. There is a deposit of immune complexes in the walls of the vessels. Although the phenomenon can be observed in a large number of disorders, it has been associated in more than 90% of cases with B cell neoplasms, hepatitis C and autoimmune diseases. The remaining percentage, called essential cryoglobulinemia, is characterized by a more severe and aggressive course of the disease along with a worse therapeutic response. This article describes the case of a patient affected by essential cryoglobulinemia, in which her bad evolution, despite the treatment leads to a final transmetatarsal amputation.

Puntos destacados

- ▷ La crioglobulinemia esencial es una entidad poco común y de difícil diagnóstico.
- ▷ El papel del laboratorio es esencial para su diagnóstico.

Introducción

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan de manera reversible a temperaturas inferiores a 37 °C y cuya presencia en la sangre se asocia a fenómenos de hiperviscosidad sanguínea, vasculitis y a la formación de inmunocomplejos. Se define como síndrome crioglobulinémico o vasculitis crioglobulinémica cuando la presencia de crioglobulinas se asocia a estados clínicamente aparentes.

En función del tipo de inmunoglobulinas que constituyen el crioprecipitado, se clasifican en tres tipos: tipo I (monoclonal aislada, IgG o IgM sin actividad factor reumatoide [FR]), tipo II (mixta, IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR) y tipo III (mixta, IgG e IgM policlonales con actividad FR)¹. Las dos últimas se engloban bajo el término crioglobulinemias mixtas (CGM), constituyen el 75-95% de todas ellas y, en su mayoría, están relacionadas con una infección crónica por el virus de la hepatitis C². Según su etiología también se clasifican en esenciales (< 5% de los casos, más agresivas clínicamente y con peor respuesta al tratamiento) y secundarias^{3,4}.

Caso clínico

Paciente mujer de 63 años que acudió al Servicio de Urgencias por coloración violácea-negruzca de los dos pies y las dos manos, de 2 semanas

de evolución. Asociaba dolor intenso en ambos pies, que había tratado de calmar con baños de agua fría.

A la anamnesis dirigida no refería fiebre, pero sí sensación distérmica y escalofríos; sin clínica infecciosa respiratoria, genitourinaria o gastrointestinal asociada. Tampoco refería dolor torácico, disnea, disfagia ni dolor abdominal. No presentaba parestesias ni artralgias. Sin trastornos oculares ni cefalea.

Como antecedentes personales destacaban:

- Diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales, con mal control glucémico.
- Hipertensión arterial (HTA) en tratamiento.
- Dislipemia en tratamiento.
- Ingreso en Medicina Interna hacía 1 año por *livedo reticularis* en miembros inferiores con placas necróticas. Tromboembolismo pulmonar. Se le realizó estudio analítico amplio, destacando crioglobulinas positivas, siendo el resto de la autoinmunidad negativo; y un estudio de trombofilia que mostró ser portadora homocigótica de mutación C677T MTHFR. Se descartó proceso neoplásico/infeccioso de base, y se pautó tratamiento con esteroides a dosis bajas, antiagregación con ácido acetilsalicílico y anticoagulación con acenocumarol, con lo que mejoró el cuadro y la paciente fue dada de alta para control ambulatorio con diagnóstico de crioglobulinemia a estudio. Se retiró la anticoagulación los 2 meses previos al inicio del cuadro actual.

En la exploración física realizada al ingreso, destacó:

- General. Consciente, orientada, colaboradora. Hemodinámicamente estable. Auscultación cardiopulmonar en la que únicamente destacó soplo sistólico panfocal II/VI.
- Miembros superiores. Lesión violácea en el dorso de los dedos de ambas manos (**Figura 1**).
- Miembros inferiores. Pies calientes, pulsos pedios presentes y simétricos; coloración violácea-negruzca tanto en dorso como en plantas de ambos pies de predominio derecho, uñas azuladas. Dolor al roce. Lesión costrosa en cara externa (**Figura 2**).

Se realizó estudio amplio, resultando:

- Pruebas de imagen:
 - Angio-TC abdominal y de miembros inferiores. Permeabilidad sin estenosis significativas de arterias ilíacas, femorales, poplíteas y aparente buena salida distal por tres vasos a partir del hueco poplíteo bilateralmente.
 - Tomografía computarizada (TC) de cuello-tórax-abdomen. Sin evidencia de proceso neoforativo ni otros hallazgos relevantes salvo calcificación grosera en LTD.



Figura 1. Lesión violácea en dorso de los dedos



Figura 2. Coloración violácea-negruzca en pies

- Ecografía cervical. Nódulos coloides subcentimétricos, uno con calcificación grosera, todo ellos de aspecto benigno.
- Ecocardiograma. Esclerosis mitroaórtica sin gradientes ni regurgitaciones significativas. Ausencia de imágenes sugestivas de vegetaciones. Resto de estudio sin hallazgos.
- Pruebas de laboratorio:
 - Biopsia de piel. Necrosis epidérmica de probable origen isquémico con fibrosis inespecífica, sin datos de vasculitis.
 - Hemograma, coagulación, bioquímica, proteinograma, orina, serologías de hepatitis y VIH, Quantiferon® negativo. Sólo cabía destacar una discreta elevación de la PCR (5,32).
 - Autoinmunidad:
 - » ANA, ENA, anti-DNA, ANCA, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico negativos.
 - » Crioglobulinas positivas. Se realizó la determinación de crioglobulinas tras la extracción de dos tubos de suero de 10 ml de sangre venosa. Se transportó al laboratorio de manera inmediata a temperatura entre 37-40 °C. Se mantuvo a 37 °C en baño maría 1 hora hasta la retracción del coágulo. Se centrifugó durante 10 minutos a 3.000 rpm y a 37 °C; alicuotó en tres tubos de vidrio de fondo cónico, uno de ellos graduado, y se mantuvo en nevera a 2-8 °C, realizándose la lectura de las mismas a los 7 días. Se obtuvo un resultado POSITIVO (**Figura 3**).



Figura 3. Precipitado en tubo con suero y sin suero tras 24 horas en frío

Se realizó electroforesis (Capillarys®, Sebia) e inmunofijación (Hidrasys Focusing®, Sebia) en gel de agarosa tanto del suero como del precipitado tras calentarlo a 37 °C (Figura 4). El crioprecipitado no debe tener albúmina y en el suero no se observan las bandas que aparecen en el crioprecipitado.

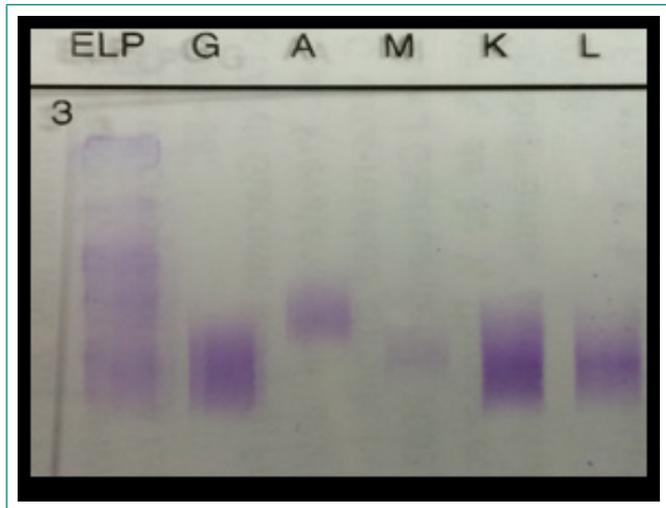


Figura 4. Inmunofijación del suero. Se observa policlonalidad

Se iniciaron esteroides a dosis crecientes hasta 5 bolos de 1 g de metilprednisolona, seguido de metilprednisolona 1 mg/kg/día, ciclofosfamida 1 g, y 10 sesiones de plasmaféresis. Posteriormente, se inició tratamiento con rituximab 1 g durante 2 meses. Además, se mantuvieron antiagregación, anticoagulación (heparina sódica con posterior cambio a heparina de bajo peso molecular por trastornos de la coagulación) y prostaglandinas intravenosas (alprostadil) durante 4 semanas.

A pesar del tratamiento intensivo, no pudo recuperarse la vascularización distal en ambos pies (Figura 5).



Figura 5. Isquemia distal en miembros inferiores con necrosis digital en pies

La paciente precisó amputación transmetatarsiana. Las lesiones en miembros superiores evolucionaron hasta su resolución completa. El resto de órganos vitales no se vieron comprometidos.

Discusión

La crioglobulinemia no asociada con otras entidades es muy poco frecuente y, por lo general, tiene una presentación más agresiva, con predominio de compromiso de circulación renal, neuropático y periférico⁵. La plasmaféresis puede ser necesaria para reducir los niveles circulantes de crioglobulinas y prevenir su progresión. La evolución clínica, la determinación y la medición de las crioglobulinas circulantes son los pilares para el seguimiento de estos pacientes^{1,6,7}.

Esta entidad puede resultar un reto para el clínico, sobre todo en aquellos casos con sintomatología más grave en los que, ante una sospecha clínica y tras descartar otras patologías², el único dato para realizar el diagnóstico es el estudio de crioglobulinas en el laboratorio^{2,7}. En cuanto a la determinación de crioglobulinas en el laboratorio, actualmente no existe normalización de procedimientos ni tampoco un método de referencia y se observa una gran disparidad en los estudios publicados sobre detección y caracterización de las crioglobulinemias. Ante esta situación, en 2001, la comisión de proteínas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular publicó un documento, *Crioglobulinas. Significado clínico y recomendaciones metodológicas* (actualizado en 2014⁸), en el que se detallan recomendaciones para su estudio con las normas de extracción y manipulación de las muestras de sangre, así como los procedimientos de detección, cuantificación, identificación y seguimiento siendo de gran ayuda para los especialistas de laboratorio encargados de este área.

El caso presentado es una crioglobulinemia no asociada a una enfermedad de base, es decir, crioglobulinemia esencial. La afectación periférica grave, rápida y progresiva, la determinación de crioglobulinas, junto con el descarte de otras enfermedades, permitió a los clínicos enfocar el caso, iniciar terapia con plasmaféresis y lograr frenar la progresión de la afectación distal, aunque sin poder impedir la amputación transmetatarsiana de la paciente.

Bibliografía

1. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18(1): 54-63. doi: 10.1097/01.bor.0000198002.42826.c2.
2. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: an update in 2019. *Joint Bone Spine*. 2019; 86(6): 707-713. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.016.
3. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31(7): 628-638. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00824.x.
4. Foessel L, Besancenot JF, Blaison G, Magy-Bertrand N, Jaussaud R, Etienne Y, et al. Clinical spectrum, treatment, and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C infection. *J Rheumatol*. 2011; 38(4): 716-722. doi: 10.3899/jrheum.100898.
5. Retamozo S, Brito-Zerón P, Bosch X, Stone JH, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemic disease. *Oncology (Williston Park)*. 2013; 27(11): 1098-1105,1110-1116.
6. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus*. 2000; 9(2): 83-91. doi: 10.1191/096120300678828127.
7. Takada S, Shimizu T, Hadano Y, Matsumoto K, Kataoka Y, Arima Y, et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep*. 2012 Jul; 6(1): 3-8. doi: 10.3892/mmr.2012.861.
8. Diéguez Junquera MA, García Montes M. Crioglobulinas. Significado clínico y recomendaciones metodológicas. *Quim Clín*. 2001; 20(6): 446-449. Actualizada 2014. Accesible en: <http://old.seq.es/dl.asp> (último acceso, mayo 2020).