

# Crioglobulinemia de tipo I, reporte de caso

*Cryoglobulinemia, case report*

Liliana González<sup>1</sup>, Elkin Peñaranda<sup>2</sup>

1. Médica, residente de tercer año, Departamento de Dermatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico dermatólogo, oncólogo, Hospital Universitario de La Samaritana; docente, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

## Resumen

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se precipitan de manera reversible a temperaturas bajas (inferiores a 37 °C) y se disuelven nuevamente con el calor, y están asociadas a numerosas infecciones, enfermedades autoinmunitarias y trastornos neoplásicos. Producen síntomas por dos mecanismos principales, que son la vasculitis por depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos y la isquemia de los tejidos como resultado directo de la oclusión del vaso. El tratamiento debe enfocarse hacia la enfermedad de base, aunque en algunos casos se requiere tratamiento con inmunosupresores.

**PALABRAS CLAVE:** crioglobulinemia, crioglobulinas, vasculitis crioglobulinémica, pie azul, mieloma.

### Correspondencia:

Liliana González  
Email: liliagove@hotmail.com

Recibido: 31 de septiembre de 2010.

Aceptado: 30 de febrero 2011.

No se reportan conflictos de interés..

## Abstract

Cryoglobulins are immunoglobulins that precipitate at low temperatures (below 37 °C, and dissolve again with heat), and are associated with many infections, autoimmune diseases and neoplastic disorders. Symptoms mainly occur through two main mechanisms, vasculitis due to immune complex deposits in vessel walls and tissue ischemia as a direct result of vessel occlusion. Treatment must target the underlying disease, although in some cases it may require immunosuppressor management.

**KEY WORDS:** cryoglobulinemia, cryoglobulins, cryoglobulinemic vasculitis, blue toe, mieloma.

## Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 62 años de edad, con un cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en dolor progresivo en los miembros inferiores, asociado a edemas y coloración violácea de la piel en las zonas distales, como nariz, orejas y ambos pies, con posterior aparición de coloración negruzca y flictendas en las caras laterales de ambos pies.

Como antecedentes personales refirió hipertensión arterial en tratamiento con 20 mg de enalapril, dos veces al día, hernia discal, prostatectomía transuretral y reemplazo total de cadera por fractura de cadera izquierda cuatro meses antes.

En el examen dermatológico se evidenciaba cianosis en la hélice de ambas orejas, necrosis en el segundo, el cuarto y el quinto dedos del pie derecho y en cara lateral de ambas plantas, los talones y la cara lateral de dorso del pie derecho, con algunas flictendas (**FIGURAS 1 Y 2**).

Los exámenes de laboratorio (hemograma, pruebas de función renal y hepática, y tiempos de coagulación) fueron normales. La ecografía Doppler venosa y arterial fue normal.

En la electroforesis de proteínas se detectó un pico monoclonal en la banda gamma (45%) e importante disminución de la banda de albúmina (28,5%).

En la gammagrafía ósea se observó acumulación incrementada del radiofosfato en la totalidad del esqueleto



**FIGURAS 1 Y 2.** En el examen dermatológico se evidenciaba cianosis en la hélice de ambas orejas, necrosis en el segundo, el cuarto y el quinto dedos del pie derecho y en cara lateral de ambas plantas, los talones y la cara lateral de dorso del pie derecho, con algunas flictenas

axial y en los segmentos proximales del esqueleto apendicular, incluyendo la región alrededor de la prótesis de la cadera izquierda.

En la biopsia de médula ósea se reportó un aumento del 70%, de las células, representación y maduración de todas las líneas celulares, con plasmocitosis focal. La radiografía de cráneo fue normal.

Con estos hallazgos, se llegó a la conclusión de que el paciente presentaba una crioglobulinemia de tipo I. Se inició tratamiento con prednisolona y ciclofosfamida sin obtenerse mejoría, por lo que el paciente tuvo que ser sometido a plasmaféresis en varias ocasiones, con una evolución inicial tórpida, por lo que a las cuatro semanas requirió amputación infracondilea del pie derecho. Posteriormente, evolucionó satisfactoriamente y actualmente se encuentra en estudio y manejo por hematología.

## Discusión

### Definición y clasificación

Las crioglobulinas son proteínas que generalmente se precipitan de forma reversible a temperaturas inferiores a 37 °C y vuelven a disolverse con el calor. Su presencia en la sangre se denomina crioglobulinemia<sup>1</sup>.

El primer reporte fue hecho por Wintrobe y Buell, en 1933, y apareció publicado como "Precipitados de distintos tamaños aparecieron en algunos sueros almacenados a baja temperatura y luego desaparecieron durante la incubación a 37,8 °C". El término de crioglobulinas fue acuñado por Lerner y Watson en 1947<sup>2</sup>. En 1966, Meltzer y Franklin establecieron la tríada clínica de la crioglobulinemia: púrpura, artralgias y astenia<sup>3</sup>.

Las crioglobulinemias se clasifican de según la com-

posición inmunohistoquímica del crioprecipitado que contengan<sup>4</sup>.

De acuerdo con la clasificación de Brouet *et al.* de 1974, existen tres tipos de crioglobulinemia.

La de tipo I está constituida por una única inmunoglobulina monoclonal, usualmente IgM, y se asocia con alteraciones linfoproliferativas (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no Hodgkin y leucemia linfoide crónica) y algunos casos de gammopathía monoclonal<sup>5,6</sup>.

La de tipo II está compuesta por la mezcla de complejos inmunitarios con componente monoclonal (usualmente IgM) y policlonal IgG. La inmunoglobulina monoclonal no posee actividad de factor reumatoideo<sup>5</sup>. La crioglobulinemia de tipo II se asocia recuentemente con alteraciones linfoproliferativas, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad de aglutininas frías e infecciones crónicas, especialmente hepatitis C y menos comúnmente hepatitis B.

La de tipo III consiste en complejos autoinmunitarios formados por inmunoglobulinas policlonales. La aso-

ciación con enfermedades de base es similar a la que se presenta en la de tipo II, aunque las alteraciones linfoproliferativas de base son raras<sup>5,6</sup>. Se utiliza el término de crioglobulinemia mixta esencial para acuñar la enfermedad de tipo II y III idiopática<sup>6</sup>.

La prevalencia de cada una de las crioglobulinemias es la siguiente: crioglobulinemia de tipo I (10 a 15 %), crioglobulinemia de tipo II (50 a 60 %), y crioglobulinemia de tipo III (25 a 30 %)<sup>7</sup>.

## Clínica

La crioglobulinemia produce síntomas por dos mecanismos principales que son: vasculitis por depósito en las paredes de los vasos de complejos IgM-IgG, que lleva a la activación del complemento, y la isquemia de los tejidos como resultado directo de la oclusión del vaso<sup>6</sup>. Las crioglobulinas pueden existir en la circulación sin producir síntomas, como en el caso del mieloma, en el que 5 a 10% de los pacientes tienen proteínas crioprecipitables pero más de la mitad de ellos no tienen síntomas atribuibles a la naturaleza de las crioglobulinas o a su componente M<sup>6</sup>.

Las principales manifestaciones clínicas de la crioglobulinemias se dan en la piel, los riñones, los nervios periféricos y el hígado<sup>8</sup>. La crioglobulinemia de tipo I no suele presentar enfermedad por inmunocomplejos (con depósito de complemento y vasculitis); en cambio, tiende a asociarse con signos de oclusión de los vasos periféricos<sup>7</sup>. Los hallazgos son prominentemente cutáneos, relacionados con hiperviscosidad y depósito de agregados de inmunoglobulinas, lo que da lugar a fenómenos oclusivos de los vasos, y se puede observar acrocirosis, púrpura, úlceras y gangrena, los cuales a veces se desencadenan con la exposición al frío. Los hallazgos extracutáneos son mucho menos comunes e incluyen artralgias, enfermedad renal y neuropatía periférica<sup>7,8</sup>.

Meltzer y Franklin describieron la tríada clínica de púrpura, artralgias y mialgias, de la crioglobulinemia mixta<sup>9,3</sup>; la incidencia de esta tríada es baja en los pacientes, menor de 40%<sup>4</sup>.

La púrpura está presente en la mayoría de los pacientes (90%)<sup>2,8</sup>, puede tener un componente eritematoso y papular (refleja la presencia de vasculitis leucocitoclástica). La púrpura puede estar precedida por una sensación de ardor o picazón, y se da principalmente en las extremidades inferiores<sup>8</sup>, menos frecuentemente en glúteos y tronco, y rara vez en la cara<sup>9</sup>. Los episodios de púrpura son típicamente intermitentes, pueden tener una duración de una a dos semanas y una frecuencia de una vez o dos veces al mes; una minoría de los ataques son provocados por la exposición al frío<sup>8</sup>.

Las secuelas posteriores a la inflamación pueden incluir hiperpigmentación (especialmente, en las piernas),

úlceras (característicamente sobre el maléolo) (30%), costras hemáticas y cicatrices. El fenómeno de Raynaud es común, generalmente, compromete manos, pies, labios, orejas y punta nasal, y puede incluso conducir a la necrosis digital (40%)<sup>2,8</sup>. También se puede presentar *livido reticularis*<sup>8</sup>.

Alrededor de 20 a 30% de los pacientes con crioglobulinemia mixta tienen afectación renal, por lo general, unos cuatro años después de la aparición de la púrpura. Las principales manifestaciones son la proteinuria que, a veces, conlleva a síndrome nefrótico, hematuria y síndrome nefrítico agudo. El patrón histológico más frecuente es el de la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I en 80% de los casos; la mayoría de los demás pacientes presentan glomerulopatía proliferativa leve del mesangio<sup>2,8</sup>.

La neuropatía periférica se presenta en 20 a 60% de los casos y, por lo general, comienza con hallazgos sensoriales simétricos o asimétricos, incluyendo hipoestesias y parestesias dolorosas en las zonas distales de las extremidades. La afectación del sistema nervioso central con disartria transitoria y hemiplejía, es un hallazgo inusual<sup>2,8</sup>.

Otros hallazgos comunes son: hepatomegalia (70%), esplenomegalia (50%) y aumento de las enzimas hepáticas<sup>2,7</sup>. Muchos pacientes tienen artralgias (60%), que suelen afectar las pequeñas articulaciones de forma simétrica y distal, y pueden seguir a la exposición al frío; sin embargo, la artritis franca es poco frecuente<sup>7</sup>.

En general, la crioglobulinemia mixta es una enfermedad lentamente progresiva, con períodos de recaídas y remisiones<sup>6</sup>.

Es importante reconocer que la afectación de algunos órganos se asocia con una mayor mortalidad en las primeras etapas de la enfermedad<sup>3</sup>. Esto llevó a algunos autores a hacer la distinción de "crioglobulinemia que amenaza la vida" con aquella en la cual existe compromiso de órganos específicos, como son:

- Insuficiencia renal: glomerulonefritis crioglobulinémica con aumento de la creatinina sérica (2 mg/dl).
- Compromiso gastrointestinal: compromiso por vasculitis de esófago, estómago, intestino delgado, colon o cualquier víscera intraabdominal, que se presenta como hemorragia gastrointestinal, isquemia intestinal, pancreatitis aguda o colecistitis aguda.
- Hemorragia pulmonar que conduce a insuficiencia respiratoria, en ausencia de edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía infecciosa, cáncer de pulmón o enfermedad granulomatosa<sup>9</sup>.
- Compromiso del sistema nervioso central: isquemia cerebral (en ausencia de hipercoagulabilidad o enfermedad cardiovascular), afectación de la médula espinal o de los pares craneales<sup>3</sup>.

## Histopatología

En la biopsia de piel en la crioglobulinemia de tipo I se observa ulceración de la epidermis, mientras que en la dermis se observa extravasación de eritrocitos, los vasos de pequeño calibre se encuentran obliterados por la presencia de un material homogéneo, eosinofílico y positivo con la tinción de PAS, además de un infiltrado perivascular mononuclear.

La crioglobulinemia mixta se caracteriza por una vasculitis de tipo leucocitoclástica, extravasación de eritrocitos y hemosiderina, así como, en algunas ocasiones, obliteración por material positivo con la tinción de PAS<sup>4</sup>.

## Tratamiento

La crioglobulinemia asintomática no amerita ser tratada. El tratamiento en el caso de la crioglobulinemia secundaria se dirige hacia la enfermedad primaria. Para la crioglobulinemia de tipo II asociada al virus de la hepatitis C (VHC), las estrategias antivirales destinadas a la curación de la infección por el VHC son claramente superiores a la inmunosupresión convencional<sup>4</sup>. Debe hacerse una estrecha vigilancia de la función hepática, los niveles de ARN del VHC y el recuento de células<sup>3</sup>.

No obstante, es evidente que la estrategia terapéutica óptima para la vasculitis crioglobulinémica activa está por definirse; se ha descrito el uso de corticosteroides, agentes inmunosupresores y, en casos resistentes, plasmaférésis<sup>3</sup>.

## Referencias

- Shihabi ZK. Cryoglobulins: An important but neglected clinical test. Ann Clin Lab Sci. 2006;36:395-408.
- Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. Eur J Clin Invest. 2001;31:628-38.
- Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, Nardi N, Nicolás JM, Forns X, et al Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. Semin Arthritis Rheum. 2006;36:189-96.
- Braun GS, Horster S, Wagner KS, et al. Falta citar tres autores. Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. Postgrad Med J. 2007;83:87-94.
- Angel OK, June SM, CH Chan. Cryoglobulinaemia: clinical and laboratory Perspectives. Hong Kong Med J. 2008;14:55-9.
- Mohammed K, Rehman HU. Cryoglobulinaemia. Acta Med Austriaca. 2003;30):65-8.
- Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E Cryoglobulinemia. Blood Rev. 2007;21:183-200.
- Hirschmann JV, Raugi GJ. Blue (or purple) toe syndrome. J Am Acad Dermatol. 2009;60:1-20.
- Alpers CE, Smith KD Alpers CE, Smith KD. Cryoglobulinemia and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17:243-9.