

Crioglobulinemia como presentación inicial de linfoma de células B

Cryoglobulinemia as initial presentation of B cell lymphoma

Andrea Arango¹, Diego Espinosa², Alejandra Sañudo³, Ana Cristina Ruiz⁴

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

2. Médico dermatólogo, docente, Universidad CES, Medellín, Colombia

3. Médica dermatóloga, Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia

4. Médica patóloga; docente, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 43 años que consultó por la aparición de máculas eritemato-violáceas en glúteos, abdomen y extremidades, las cuales evolucionaron rápidamente hacia grandes áreas de ulceración y necrosis. Luego de un estudio exhaustivo en conjunto con el Servicio de Hematología y con base en los hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos, se hizo el diagnóstico de crioglobulinemia secundaria a linfoma de células B.

PALABRAS CLAVE: crioglobulinemia, crioglobulinas, vasculitis, inmunoglobulinas.

Summary

A 43 years old female patient presented with erythematous macules, located in the buttocks, abdomen and extremities that quickly evolved into large areas of ulceration and necrosis. After an exhaustive study of the case with the hematologist and based on clinical, paraclinical and histological findings the diagnosis of a cryoglobulinemia secondary to a B cell lymphoma was made.

KEY WORDS: cryoglobulinemia, cryoglobulins, vasculitis, immunoglobulins.

Caso clínico

Se reporta el caso de una paciente de sexo femenino, de 43 años de edad, residente en Medellín, que fue hospitalizada por un cuadro clínico de un mes de evolución de lesiones eritemato-violáceas, muy dolorosas; inicialmente se presentaron en las extremidades superiores y luego se extendieron a glúteos, abdomen y miembros inferiores. Además, refería coloración violácea en las manos con el frío y artralgias de tres meses de evolución.

En el examen físico se observaron máculas eritemato-violáceas con patrón reticulado, que no desaparecían a la presión digital, algunas de ellas con ulceración y focos de necrosis. Las lesiones se localizaban en el abdomen, los glúteos y los miembros inferiores. El compromiso era mayor en el hemicuerpo derecho

y se acompañaba de gran hiperestesia cutánea en las áreas afectadas (**FIGURA 1**). Era evidente, además, un fenómeno de Raynaud bifásico en ambas manos y artralgias en los miembros inferiores.

Se practicó una biopsia de piel en la que se encontró epidermis normal y un depósito de material amorfo eosinófilo en la luz de los vasos de la dermis, con aspecto similar al de un trombo (**FIGURA 2**).

En los exámenes de laboratorio se reportó: PCR, tiempos de coagulación, función hepática, creatinina, ionograma y LDH, dentro de límites normales; presencia de proteinuria y hematuria en el examen citoquímico de orina; en el hemoleucograma, anemia normocítica normocrómica, y serie blanca y plaquetas normales; patrón moteado de los anticuerpos antinucleares (1:80); disminución de la fracción C4 del complemento (5,0 mg/



FIGURA 1. Lesiones clínicas iniciales.

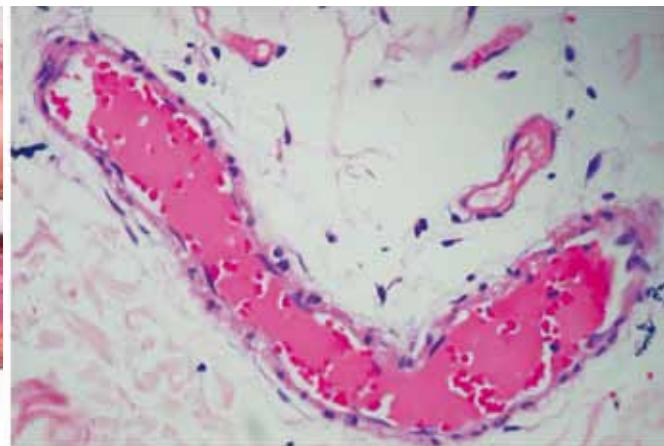


FIGURA 2. Depósito de material eosinófilo dentro de un vaso sanguíneo, coloración hematoxilina-eosina, aumento 40X.

dl) (valor de referencia, mayor de 13 mg/dl); además, ENAS, ANCAS, factor reumatoideo, gamma-glutamiltransferasa, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, extendido de sangre periférica y TSH, todos dentro de límites normales.

Las crioglobulinas séricas fueron positivas (IgM monoclonal e IgG policlonal) y la electroforesis de proteínas presentó una banda monoclonal en la región gamma. Ante la rápida evolución de las lesiones hacia la ulceración y la necrosis (figura 3), se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona por tres días y azatioprina.

En la radiografía de tórax se observó aumento del infiltrado pulmonar reticular, razón por la cual se practicó una tomografía de tórax la cual reportó una enfermedad granulomatosa inactiva; por consiguiente, se suspendió la azatioprina, y quedó sólo con la prednisona oral, 1 mg/kg al día.

Con los hallazgos anteriores, se diagnosticó crioglobulinemia de tipo II. Con las pruebas practicadas en búsqueda de la enfermedad de base que pudiera explicar la crioglobulinemia, se descartaron sífilis, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C e inmunodeficiencia humana (VIH). Ante la ausencia de una etiología causa infecciosa, se sospechó que la crioglobulinemia fuera secundaria a una neoplasia hematológica maligna, por lo cual la paciente fue evaluada por el Servicio de Hematología. Se encontró elevación de la β_2 microglobulina (1,72), con proteína de Bence Jones negativa. Se practicaron aspirado, biopsia y citometría de flujo de medula ósea, los cuales arrojaron hallazgos indicativos de linfoma de células B de bajo grado, con diferenciación plasmocitoide positiva para CD20.

La paciente se encuentra en tratamiento con ciclosfamida, doxorubicina, vincristina y rituximab (R-CHOP) en ciclos de 21 días.

Discusión

La crioglobulinemia es una vasculitis que compromete, principalmente, los vasos de mediano y pequeño calibre, secundaria a la presencia de inmunoglobulinas circulantes que se precipitan a temperaturas menores de 37 °C (crioglobulinas)¹.



FIGURA 3. Grandes áreas de necrosis y ulceración.

Criterios	Serológicos	Patológicos	Clínicos
Mayores	Crioglobulinas mixtas Bajo C4	Vasculitis leucocitoclástica	Púrpura
Menores	FR positivo VHB positivo VHC positivo	Infiltrado de células B en médula ósea	Hepatitis crónica Glomerulonefritis Neuropatía periférica Úlceras cutáneas

TABLA 1. Criterios para el diagnóstico de las crioglobulinemias mixtas.

Se considera una enfermedad rara y su verdadera prevalencia es desconocida. La etiopatogenia no está completamente entendida; sin embargo, más del 70 % de los casos de crioglobulinemia mixta son secundarios a infección por el virus de la hepatitis C; el resto se asocia a enfermedades del tejido conjuntivo, otras infecciones virales, bacterianas o parasitarias y enfermedades linfoproliferativas^{2,3}.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio. La presencia de crioglobulinas circulantes, la disminución de los niveles de complemento y la púrpura ortostática, conforman el sello característico de la enfermedad. Clínicamente, los pacientes manifiestan una triada clásica de púrpura, astenia y artralgias, pero aquellos con crioglobulinemias de tipo I usualmente carecen de las manifestaciones vasculares y de los hallazgos serológicos típicos de la enfermedad, y los síntomas tienden a estar más asociados con signos periféricos de oclusión vascular.

En cuanto al diagnóstico de las crioglobulinemias de tipo II y III, agrupadas actualmente en el grupo de las crioglobulinemias mixtas, se cuenta desde 1989 con una serie de criterios diagnósticos propuestos con el objetivo de unificar los conceptos y facilitar el enfoque de estos pacientes (**TABLA 1**).

Con base en lo anterior, para el diagnóstico definitivo se requiere cumplir con tres criterios mayores, o debe haber crioglobulinas mixtas, con disminución de la fracción C4 del complemento o sin él, y dos criterios serológicos o clínicos menores, como en este caso^{1,4,5,6}.

En el estudio histopatológico, los hallazgos típicos son la vasculitis leucocitoclástica y la presencia de trombos en la luz de los vasos de mediano o pequeño calibre, fácilmente detectable por medio de la biopsia de las lesiones de piel^{4,1}.

El diagnóstico diferencial incluye una amplia variedad de alteraciones neoplásicas, infecciosas y del

tejido conjuntivo, principalmente hepatitis autoinmunitaria, síndrome de Sjögren, poliartritis y linfoma de células B^{4,6}.

El tratamiento debe ser individualizado según cada paciente. En la crioglobulinemia asociada al virus de la hepatitis C, se basa en el tratamiento de la infección. El rituximab es de elección en las vasculitis crioglobulinémicas no asociadas al virus de la hepatitis C. Además, en las formas graves de la enfermedad, puede utilizarse en conjunto con esteroides sistémicos e, inclusive, puede necesitarse practicar plasmaféresis para disminuir el número de anticuerpos circulantes^{1,3,4}.

En conclusión, se recomienda considerar la crioglobulinemia como diagnóstico diferencial de lesiones vasculíticas o ulceradas y tener presente, además de la infección por el virus de la hepatitis C, a las enfermedades linfoproliferativas.

Se presenta un caso de crioglobulinemia como manifestación inicial de un linfoma de células B, en una paciente sin infección por el virus de la hepatitis C.

Referencias

1. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:54-63.
2. Dammacco F, Sansommo D, Piccoli, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: An overview. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:628-38.
3. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P. Increased risk of lymphoma and death among patients with non-hepatitisC virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med.* 2006;166:2101-8.
4. Ferri C, Zignego A, Pileri SA. Crioglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55:4-13.
5. Ramos-Casals M, Trejo O, García M, Cervera R, Font J. Mixed cryoglobulinemia: New concepts. *Lupus.* 2000;9:83-91.
6. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare diseases.* 2008;3:1-25.