

Crioglobulinemia tipo I asociada a mieloma múltiple en un paciente con hepatitis C

Type I cryoglobulinemia associated with multiple myeloma in a patient with hepatitis C

Lucía Nicola,¹ Paola Liarde,² María Inés Hernández,³ Carla Trila⁴ y Alejandra Abeldaño⁵

RESUMEN

La presencia de crioglobulinas asociadas a manifestaciones clínicas sistémicas constituyen el síndrome crioglobulinémico. Se describen tres subtipos de esta entidad con características serológicas, clínicas e histológicas distintivas. En todos los casos, el órgano más afectado es la piel. La sospecha clínica y el abordaje multidisciplinario son fundamentales para arribar al diagnóstico correcto e iniciar el tratamiento correspondiente.

A continuación se presenta un caso de crioglobulinemia tipo I asociada a mieloma múltiple de reciente diagnóstico en un paciente con antecedente de hepatitis C que presentó un extenso compromiso cutáneo (*Dermatol. Argent., 2014, 20 (4): 244-247*).

Palabras clave:

crioglobulinemia, síndrome crioglobulinémico, mieloma múltiple, VHC.

ABSTRACT

Cryoglobulinemic syndrome is defined by the presence of cryoglobulins associated with systemic clinical manifestations. There are three subtypes of this entity with serological, clinical and histological distinctive characteristics. In all cases, the skin is the most frequently affected organ. Clinical suspicion and multidisciplinary approach are essential for the correct diagnosis and treatment.

A case of type I cryoglobulinemia associated with multiple myeloma in a patient with a history of hepatitis C who had an extensive cutaneous involvement is presented (*Dermatol. Argent., 2014, 20 (4): 244-247*).

Keywords:

cryoglobulinemia, cryoglobulinemic syndrome, multiple myeloma, HCV.

Fecha de recepción: 13/08/2014 | **Fecha de aprobación:** 15/09/2014

¹ Médica residente

² Jefa de residentes

³ Médica dermatóloga

⁴ Médica dermatopatóloga

⁵ Jefa de Unidad de Dermatología

Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Pi y Margall 750, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Lucía Nicola. lucianicola@hotmail.com.ar

Caso clínico

Varón de 58 años de edad internado en Clínica Médica, que había consultado por lesiones dolorosas en miembros inferiores y pabellones auriculares de 6 meses de evolución, que se agravaron ante la exposición al frío. Refería fenómeno de Raynaud de 10 años de evolución, poliartalgias e impotencia funcional que habían comenzado dos semanas previas a la consulta.

Antecedentes personales: virus de la hepatitis C (HCV) genotipo 1b diagnosticada hacía 13 años, por lo cual había realizado tratamiento irregular con ribavirina e interferón alfa 2. Vasculitis por crioglobulinemia diagnosticada 10 años atrás.

Examen físico: presentaba costras necróticas en pabellones auriculares, mentón, nudillos, codos, glúteos, rodilla izquierda y cara anterior de pierna derecha. Úlcera de aproximadamente 20 cm por 4 cm de tamaño, de bordes eritematosos y forma poligonal, cubierta por una costra necrótica que comprometía cara posterior de pierna y tobillo derecho (fotos 1 y 2).

Con sospecha de vasculitis por crioglobulinemia mixta asociada a hepatitis C se realizaron los siguientes estudios complementarios:

Biopsias cutáneas de pabellón auricular izquierdo y tobillo derecho: depósitos intravasculares de material hialino PAS positivo en vasos de pequeño calibre en dermis superior y media. Extravasación eritrocitaria asociada e infiltrado inflamatorio linfocitario a predominio perivascular superficial y profundo. Hallazgos histológicos

compatibles con púrpura oclusiva no vasculítica vinculable a síndrome crioglobulinémico (foto 3).

Electromiograma: compatible con neuropatía axonal secundariamente amielínica, simétrica, adquirida en miembros inferiores.

Laboratorio: GOT: 58 U/L, GPT: 58 U/L, GGT: 108 U/L, LDH: 501 UI/L. Proteínas totales: 10,2 g/dl (VN: 6,6-8,7 g/dl), globulinas: 7,3 g/dl (VN: 2,3- 3,4 g/dl). Hemograma, función renal y glucemia, dentro de parámetros normales. FR: 14,5 UI/ml (VN hasta 14 UI/ml), VSG 10 mm. Carga viral VHC: < 5.000.000 UI/ml

Dosaje de crioglobulinas: positivo. Criocrito > al 5%.

Proteinograma electroforético (PEF): hipoalbuminemia, aumento de alfa-1, alfa-2 y beta-1 globulinas. Se observa componente monoclonal de movilidad media/lenta, precipitación monoclonal en calles gamma y lambda, componente monoclonal isotipo IgG-lambda.

Por la ausencia de vasculitis en las biopsias cutáneas y el alto nivel de crioglobulinas circulantes (criocrito > al 5%) se sospechó crioglobulinemia tipo I. Esto último asociado a la presencia de un componente monoclonal en el PEF, nos obligó a continuar con estudios complementarios para descartar la presencia de trastornos linfoproliferativos.

Punción aspiración de médula ósea (PAMO): celularidad 50%, grumos +++, megacariocitos 3 por campo. Serie roja presente en todos los estadios 26%. Serie blanca presente en todos los estadios 50%. Linfocitos 12%. Plasmocitos 12%. **Biopsia MO:** compatible con mieloma múltiple.



FOTO 1. Úlcera de forma poligonal, con bordes eritematosos, cubierta por fondo necrótico en cara posterior de pierna y tobillo derecho.



FOTO 2. Costras necróticas en nudillos.

Se interpretó el cuadro como crioglobulinemia tipo I asociada a enfermedad linfoproliferativa. El paciente inició tratamiento con corticoides sistémicos (dexametasona 40 mg/día EV durante 4 días). Presentó leve disminución

del tamaño de las úlceras y mejoría de las artralgias. Luego de 2 meses de seguimiento, se encuentra en plan de inicio de bortezomib para tratamiento del mieloma múltiple.

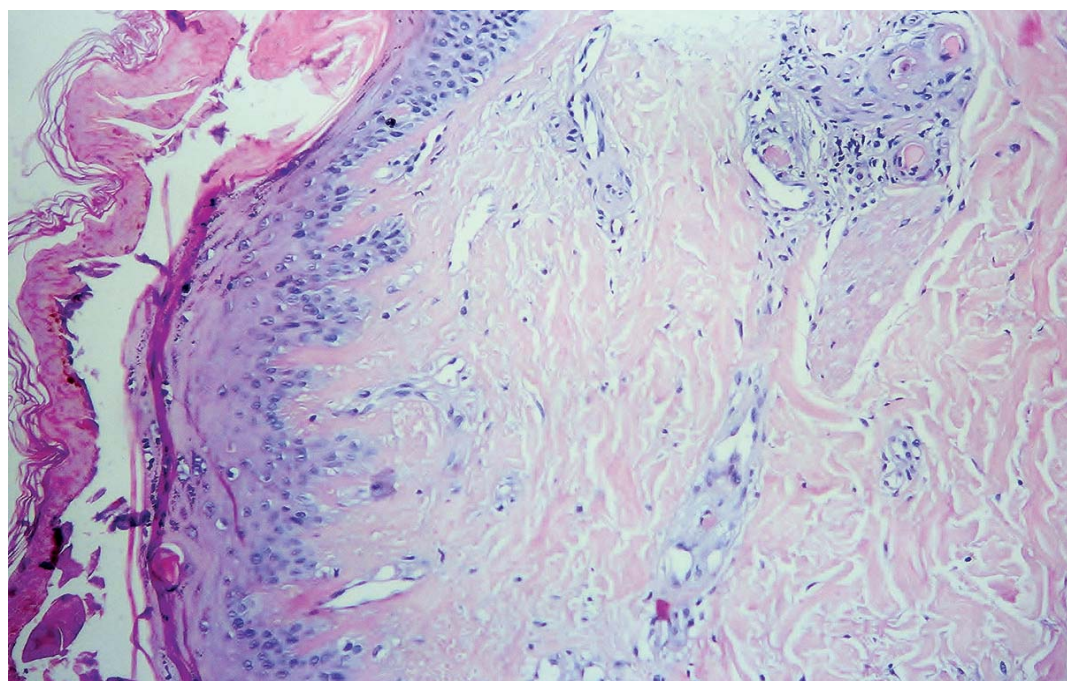


FOTO 3. Depósito de material hialino en vasos de pequeño calibre en dermis superior y media.

Comentario

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que tienen la capacidad de precipitar cuando el suero se incuba a una temperatura menor a 37 °C.¹ La presencia de dichas proteínas en suero (crioglobulinemia) asociada a manifestaciones clínicas sistémicas constituye el síndrome crioglobulinémico.²

En 1974, Brouet *et al.* clasificaron a esta entidad en tres subgrupos de acuerdo con criterios serológicos. La crioglobulinemia tipo I posee un único componente monoclonal, la tipo II presenta un componente monoclonal y otro policlonal, y la tipo III posee dos componentes policlonales. Los tipos II y III se conocen como crioglobulinemias mixtas (CM).³

Desde el punto de vista etiológico, la enfermedad se relaciona con procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes y trastornos linfoproliferativos. La crioglobulinemia tipo I se asocia con mayor frecuencia a linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström.⁴ Las CM se asocian en un 70 a un 90% a VHC.

La fisiopatogenia de esta entidad difiere en los distintos subgrupos. En la crioglobulinemia tipo I existe un alto nivel de crioglobulinas circulantes que generan síndrome de hiperviscosidad y oclusión vascular.² En cambio, en las CM se produce depósito de las crioglobulinas en las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre que genera activación del complemento y daño vascular asociado.⁵

En todos los síndromes crioglobulinémicos los órganos afectados con mayor frecuencia son la piel, las articulaciones, el riñón y el sistema nervioso periférico. A nivel cutáneo, la crioglobulinemia tipo I presenta lesiones de infarto, úlceras y costras hemorrágicas, que se relaciona con la presencia en la histología de un material amorfo eosinófilo PAS positivo a nivel intravascular, sin signos de vasculitis, tal como se describe en este paciente.⁶ Las CM se caracterizan por la presencia de púrpura palpable de miembros inferiores (por el hallazgo histológico de vasculitis leucocitoclástica), síndrome de Raynaud, livedo reticularis y acrocianosis, entre otros. Las lesiones evolucionan en forma crónica y se exacerban ante el frío, la bipedestación y la actividad física.^{3,4,7}

En el caso clínico que se presenta, la sospecha diagnóstica se centraba en una crioglobulinemia mixta asociada a HCV. Sin embargo, las manifestaciones clínicas, el alto nivel de crioglobulinas circulantes y los hallazgos histoló-

gicos orientaron al diagnóstico de crioglobulinemia tipo I. Esto obligó a descartar un proceso linfoproliferativo asociado, llegando finalmente al diagnóstico de mieloma múltiple, que también se ha descrito asociado al HCV.^{8,9}

Actualmente se postula que el HCV no es sólo un virus hepatotrofo sino también linfotropo responsable de trastornos linfoproliferativos y neoplasias hematológicas como el mieloma múltiple.^{8,9} Por lo tanto, se destaca que si bien el HCV se asocia con mayor frecuencia a crioglobulinemias mixtas, podría estar implicado indirectamente en las crioglobulinemias tipo I asociadas a procesos linfoproliferativos que el virus produce, como en el caso que presentamos.

Finalmente, es de señalar que un trabajo multidisciplinario y un abordaje global del paciente permitirá el diagnóstico preciso de la patología subyacente, facilitando la elección del tratamiento correspondiente.

Bibliografía

1. Ferri C., Zignego A. L., Pileri S.A. Cryoglobulins, *J. Clin. Pathol.*, 2002, 55: 4-13.
2. Trejo O., Ramos-Casals M., García-Carrasco M., Yague J. *et al.* Cryoglobulinemia. Study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center, *Medicine*, 2001, 80: 252-262.
3. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F., Klein M. *et al.* Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases, *Am. J. Med.*, 1974, 57: 775-788.
4. Suárez-Amor O., Sánchez-Aguilar D., Labandeira J., Pereiro M. *et al.* Síndrome crioglobulinémico: presentación de cuatro casos con afectación cutánea, *Actas Dermosifilogr.*, 2006, 97: 126-130.
5. Ferri C., Zignego A.L. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12: 53-60.
6. Cohen S.J., Pittelkow M.R., Daniel Su W.P. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: clinical and histopathologic study of seventy-two patients, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991, 25: 21-27.
7. Gorevic P.D., Kassab H.J., Levo Y., Kohn R. *et al.* Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients, *Am. J. Med.*, 1980, 69: 287-308.
8. Gharagozloo S., Khoshnoodi J., Shokri F. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia, *Pathol. Oncol. Res.*, 2001, 7: 135-139.
9. Colás R., Palomera Bernal L., Callén Sevilla L., Gutiérrez Martínez M. *et al.* Infección por el virus de la hepatitis C, crioglobulinemia y enfermedades linfoproliferativas, *Rev. Clin. Esp.*, 2001, 201: 53-54.