

Crioglobulinemia: una entidad heterogénea

Cryoglobulinemia: a heterogeneous entity

María Victoria Fava¹, Antonella María Cilio², María Emilia Debernardi³ y Gabriela Bendjuia⁴

RESUMEN

La crioglobulinemia se define como la presencia de inmunoglobulinas en el suero que se precipitan reversiblemente a bajas temperaturas. Se la clasifica en tipos I, II y III, según las características de las inmunoglobulinas. La primera suele asociarse a enfermedades linfoproliferativas y las de tipos II y III, denominadas crioglobulinemias mixtas, a infección por el virus de la hepatitis C, seguida de las enfermedades autoinmunes. Las manifestaciones clínicas se relacionan con obstrucción intravascular en el caso de la crioglobulinemia de tipo I, mientras

que las de tipos II y III se manifiestan con vasculitis por depósito de inmunocomplejos. El compromiso cutáneo es el hallazgo principal, seguido del articular, el neurológico y el renal. Se presentan 3 casos de crioglobulinemia que, por los datos de laboratorio y las enfermedades asociadas, difieren de la descripción clásica publicada en los textos.

Palabras clave: crioglobulinemia, crioglobulinas, vasculitis, síndrome crioglobulinémico.

Dermatol Argent. 2021;27(4): 145-151

ABSTRACT

Cryoglobulinemia is defined as the presence of immunoglobulins in serum that reversibly precipitate at low temperatures. It is classified into types I, II and III on the basis of immunoglobulin characteristics. Type I is associated with lymphoproliferative disorders, type II and III known as mixed cryoglobulinemia, are associated with hepatitis C virus infection and autoimmune diseases. Clinical manifestations are related with occlusion of small and medium blood vessels common in type I

cryoglobulinemia while immune-mediated vasculitis is frequent in mixed cryoglobulinemia. Cutaneous damage is the main manifestation, followed by joint, peripheral nerves and renal involvement. We present three cases of cryoglobulinemia that differ from the literature due to their laboratory findings and associated diseases.

Key words: cryoglobulinemia, cryoglobulins, vasculitis, cryoglobulinemic syndrome.

Dermatol Argent. 2021;27(4): 145-151

¹ Médica de la Carrera de Especialista en Dermatología

² Médica Residente de Dermatología

³ Médica Dermatóloga

⁴ Médica de Planta, Sector Colagenopatías

División Dermatología, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Victoria Fava

E-mail: mvfava@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 6/9/2021

Fecha de trabajo aceptado: 30/11/2021

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La crioglobulinemia se define como la presencia de inmunoglobulinas (Ig) en el suero, que se precipitan reversiblemente a bajas temperaturas. Estas pueden ser monoclonales y se asocian por lo general a enfermedad linfoproliferativa, mientras que las denomina-

das crioglobulinemias mixtas (CM) consisten en una combinación de Ig monoclonales o policlonales, y se relacionan con mayor frecuencia con enfermedades inflamatorias crónicas como la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el síndrome de Sjögren (SS)^{1,2}.

SERIE DE CASOS

CASO CLÍNICO 1

Una mujer de 37 años, con antecedente de artritis reumatoide (AR) en tratamiento durante 10 años con meprednisona 20 mg/día y metotrexato 15 mg/semanal, consultó por una úlcera en el miembro inferior derecho, de un año de evolución, de 15 × 12 cm, de bordes sobreelevados con fondo fibrinogranulante (Foto 1). En el laboratorio presentaba anemia normocítica-hipocrómica, neutrofilia, función renal normal, serologías virales (virus de las hepatitis B y C, y VIH) no reactivas, factor reumatoideo (FR) positivo, crioglobulinas positivas y proteinograma electroforético (PE) con componente IgG monoclonal. El frotis de sangre periférica evidenció basofilia y la translocación del gen *BCR-ABL* fue negativa. El estudio histopatológico documentó vasculitis leucocitoclástica de vasos (VLC) de pequeño calibre y fenómenos trombosantes aislados. La ecografía abdominal no evidenció organomegalias y el Doppler arterial-venoso de los miembros inferiores informó trombosis venosa femoral bilateral, por lo que realizó anticoagulación con acenocumarol durante un año, con recanalización venosa total. Con estos hallazgos, se arribó al diagnóstico de crioglobulinemia de tipo I y vasculitis leucocitoclástica, ambas entidades asociadas a la AR (Tabla 1).



FOTO 1: Úlcera en el miembro inferior derecho.

Caso	Antecedentes médicos	Manifestaciones cutáneas	Laboratorio	Histología e IFD de la biopsia cutánea	Diagnóstico
1	Artritis reumatoide	Úlcera en el miembro inferior derecho	Hematocrito 33% Hemoglobina 9,6 g/dl ESR: 33 mm PCR: 66,2 mg/l Serologías VHB, VHC y VIH: no reactivas FR: 310,5 UI/ml PE: IgG monoclonal	VLC y fenómenos trombosantes aislados	Crioglobulinemia de tipo I y vasculitis leucocitoclástica asociadas a AR
2	Ninguno	Púrpura, nódulos, úlceras necróticas, vesículas y ampollas	Hematocrito 32% Hemoglobina 10,4 g/dl Plaquetas 102.000/mm ³ ESR: 69 mm PCR: 7,5 mg/dl Serologías VHB, VHC y VIH: no reactivas Beta-2 microglobulina: 8,1 mg/l (↑) C3-C4: ↓ ANA: 1/160 FR: positivo PE: IgG monoclonal e IgG policlonal	Vasculitis necrosante de vasos de pequeño y mediano calibre y fenómenos trombosantes IFD: depósito granular de C3 en las paredes vasculares	Crioglobulinemia de tipo II secundaria a linfoma del manto de alto grado

Caso	Antecedentes médicos	Manifestaciones cutáneas	Laboratorio	Histología e IFD de la biopsia cutánea	Diagnóstico
3	Deficiencia de proteína C Cavernomatosis portal	Púrpura no palpable en los miembros inferiores	Hematocrito 33,5% Hemoglobina 11 g/dl Glóbulos blancos 2600 Plaquetas 82.000/mm ³ ESR: 90 mm PCR: 24 mg/dl Serologías VHB, VHC y VIH: no reactivas C3-C4-CH50: ↓ anti-Ro: > 150 ANA: 1/160 FR: 876 UI/ml PE: hipergammaglobulinemia policlonal Orina: hemoglobina +++, glóbulos rojos 15-20/campo Proteinuria de 24 horas: 1,3 g	VLC IFD: depósito de IgG y C3 en las paredes vasculares	Crioglobulinemia de tipo III con compromiso renal y SS primario

TABLA 1: Resumen de datos clínicos y estudios complementarios.

AR: artritis reumatoide; ESR: eritrosedimentación; PCR: proteína C-reactiva; ANA: anticuerpos antinucleares; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; IFD: inmunofluorescencia directa; FR: factor reumatoideo; VLC: vasculitis leucocitoclástica; SS: síndrome de Sjögren; PE: proteinograma electroforético.

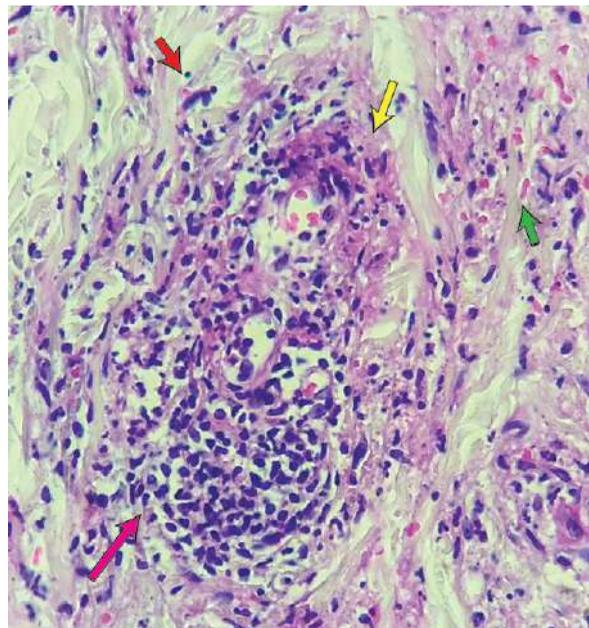
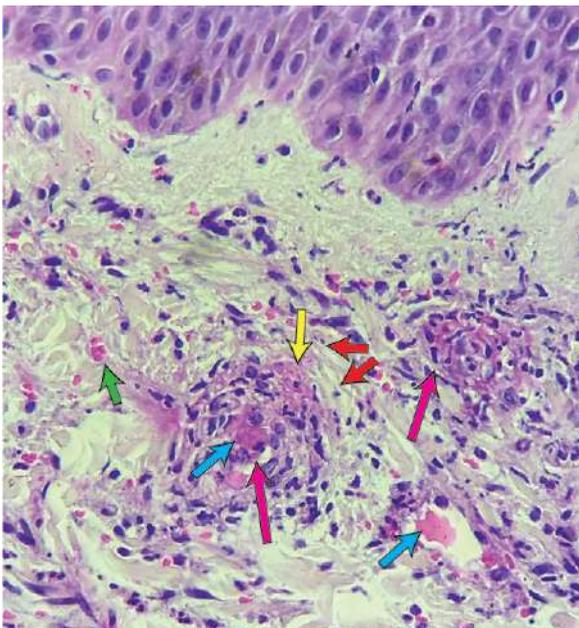
CASO CLÍNICO 2

Una mujer de 72 años, sin antecedentes patológicos, consultó por una dermatosis pruriginosa de 2 años de evolución. En el examen físico se constató la presencia de púrpura palpable, nódulos, úlceras con fondo necrótico, vesículas y ampollas con halo eritematoso de distribución generalizada, de predominio en los miembros inferiores (Fotos 2 y 3). Presentaba anemia normocítica-hipocrómica, trombocitopenia, reactantes de fase aguda y beta-2 microglobulina elevados, y crioglobulinas positivas. Serologías virales (virus de las hepatitis B y C, y VIH) no reactivas, factor reumatoideo positivo y el proteinograma electroforético informó componente monoclonal y policlonal de tipo IgG. El estudio histopatológico reveló vasculitis necrosante de pequeño y mediano vaso, y fenómenos trombosantes (Fotos 4 y 5). La

inmunofluorescencia directa (IFD) fue positiva para C3, con depósito granular en la pared de los vasos. La tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis evidenció esplenomegalia y múltiples adenomegalias, y la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET/CT-FDG) mostró un aumento del metabolismo a nivel ganglionar supradiaphragmático e infradiaphragmático y esplénico, vinculable a un proceso linfoproliferativo en actividad. La biopsia de médula ósea confirmó la infiltración por linfoma del manto. Se arribó al diagnóstico de vasculitis crioglobulinémica de tipo II secundaria a un linfoma del manto de alto grado con compromiso medular. Realizó 4 ciclos de rituximab y bendamustina, con evolución desfavorable. La paciente murió 6 meses después del diagnóstico (véase Tabla 1).



FOTOS 2 y 3: Púrpura palpable, vesículas y ampollas en los miembros inferiores.



FOTOS 4 y 5: Vasculitis leucocitoclástica de vasos de pequeño y mediano calibre con presencia de fenómeno trombosante. Infiltrado inflamatorio perivascular (flecha rosa), leucocitoclasia (flecha roja), necrosis fibrinoide (flecha amarilla), extravasación eritrocitaria (flecha verde), trombos intraluminales (flecha celeste). Foto 4 (HE 10X), Foto 5 (HyE 40X).

CASO CLÍNICO 3

Una mujer de 67 años consultó por una dermatosis localizada en los miembros inferiores, de 3 años de evolución, que aparecía en el contexto de una bipedestación prolongada. Como antecedentes personales presentaba cavernomatosis portal debida a deficiencia de proteína C, trombosis venosa profunda y tromboflebitis de repetición. La paciente refería artralgiyas y xerostomía. En el examen físico se apreciaban máculas purpúricas de 3 cm de diámetro, algunas con una pápula central (Foto 6). En los estudios complementarios se observó pancitopenia, función renal normal, serologías virales (virus de las hepatitis B y C, y VIH) no reactivas, ANA 1/160 con patrón moteado, hipocomplementemia y crioglobulinas, factor reumatoideo y anti-Ro positivos. El PE mostró hipergammaglobulinemia policlonal. El examen de orina de 24 horas evidenció hematuria y proteinuria. Se realizó una biopsia cutánea, que informó VLC de vasos de pequeño tamaño con IFD positiva en las paredes vasculares para IgG y C3. Una biopsia de la glándula salival menor informó sialoadenitis linfocítica (*focus score*: 1,69) vinculable al SS. La biopsia renal mostró glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I. Se arribó al diagnóstico de vasculitis crioglobulinémica de tipo III, con compromiso renal y SS primario. El tratamiento se basó en meprednisona 40 mg/día y azatioprina 150 mg/día, asociado a furosemida, irbesartán y enalapril. Desde el punto de vista cutáneo, la paciente evolucionó de manera favorable, ya que no volvió a presentar episodios de púrpura palpable. Sin embargo, por la persistencia de la proteinuria, continuó en seguimiento por el Servicio de Nefrología (véase Tabla 1).

COMENTARIOS

La crioglobulinemia se define como la presencia de inmunoglobulinas en el suero que se precipitan reversiblemente a temperaturas menores de 37 °C. Muchos pacientes permanecen asintomáticos y la presencia de síntomas se describe como síndrome o vasculitis crioglobulinémica^{1,2}.

Brouet *et al.* propusieron tres tipos según las crioglobulinas halladas³. La de tipo I presenta monoclonalidad para IgM o IgG, la de tipo II consiste en una combinación de componente monoclonal (generalmente IgM) con policlonal (casi siempre IgG) y la de tipo III es policlonal tanto para IgM como para IgG. Las dos últimas son conocidas también como CM³.

La etiología más frecuente en la de tipo I son las neoplasias de origen hematológico, hallazgo no documentado en el caso 1, que se asoció a enfermedad autoinmune^{4,5}. La causa más frecuente de las CM es la infección por VHC (70-90%), seguida de SS, lupus eritematoso sistémico y AR^{4,6}. Como en el caso 2, algunos investigadores consideran que el linfoma no Hodgkin de células B es causa de CM^{4,5}. Un 10-15% son de etiología desconocida y se las denomina crioglobulinemias esenciales^{4,5}.

Se describieron dos mecanismos fisiopatogénicos. El primero está relacionado con la hiperviscosidad debida a las concentraciones altas de crioglobulinas, como suele suceder en la crioglobulinemia de tipo I. El segundo se debe a depósitos de inmunocomplejos en vasos de pequeño y mediano calibre, responsables de la vasculitis mayormente observada en las CM^{4,7,8}.

Existen formas exclusivamente cutáneas, formas



FOTO 6: Máculas violáceas de contornos definidos, de 3 cm de diámetro y vitropresión negativa en los miembros inferiores.

sistémicas y, en algunos casos, asintomáticas⁶. Un 2-50% desarrollan síntomas. La tríada característica, presente en el 80% de los pacientes, consiste en púrpura, artralgias y debilidad^{4,8-10}. El órgano afectado con mayor asiduidad es la piel y cuando hay vasculitis de pequeño vaso, la manifestación más usual es la púrpura palpable recurrente en los miembros inferiores^{4,10}. Un 50% de los pacientes presentan neuropatía periférica^{6,11}. Un 20-30% de las CM tienen compromiso renal durante el curso de la enfermedad, como ocurrió en la paciente como ocurrió en el caso 3^{1,6,9,10}.

La vasculitis de vaso de mediano calibre se manifiesta con úlceras cutáneas generalmente perimaleolares, fenómeno de Raynaud, necrosis acral y livedo, exacerbados por el frío. Con menor frecuencia, se observa compromiso intestinal, cardíaco, pulmonar y del sistema nervioso central^{1,4,6,8}.

Los síntomas de hiperviscosidad son necrosis distal, fenómeno de Raynaud y síntomas neurológicos como pérdida de la agudeza visual y de la audición^{9,10}.

Para arribar al diagnóstico se realiza la determinación de crioglobulinas y criocrito (valor normal: hasta 50 mg/l)^{1,8,12,13}. Este último es útil para el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento. A pesar de que los pacientes con daño más severo presentan concentraciones mayores que los asintomáticos, el valor del criocrito no se relaciona directamente con la gravedad del cuadro clínico^{1,8,10,13}. En el caso de nuestras pacientes, por falta de recursos en el medio hospitalario no se pudo realizar. Es indispensable el PE para tipificar la Ig presente y determinar su clonalidad, que se confirmará luego mediante técnicas de inmunofijación^{1,8,10,12}. Cabe resaltar el caso de la paciente 2, que presentó un inmunofenotipo inusual con IgG monoclonal y policlonal. Otros exámenes complementarios necesarios son las funciones hepática y renal, las serologías virales (VHB, VHC, VIH) y el laboratorio inmunológico (ANA, factor reumatoideo, anti-Ro, anti-La, complemento C3 y C4, anti-ADN, anticuerpos anticitrulinados)^{1,9,13,14}. En la histopatología de las lesiones cutáneas recientes (menos de 48 horas de evolución) de las CM, es característico observar vasculitis de pequeño y mediano vaso, y VLC en los capilares y vénulas poscapilares^{1,8}. En las crioglobulinemias de tipo I y tipo II con concentraciones elevadas de globulinas, se evidencian trombos hialinos en los pequeños vasos⁹. En la IFD se aprecian las inmunoglobulinas fijadas a las paredes vasculares^{7,9}. Ante la sospecha de

compromiso renal, se debe hacer la biopsia para confirmar el diagnóstico⁷.

La evolución de la enfermedad varía mucho entre los pacientes. El pronóstico depende principalmente del compromiso sistémico. Se estima que la supervivencia media en la CM es de 50-60% a los 10 años después del diagnóstico^{9,10,13}. Se consideran factores de peor pronóstico el sexo masculino, la edad mayor de 60 años, la presencia de glomerulonefritis, el daño gastrointestinal o pulmonar, la infección crónica por VHC y el tipo II de crioglobulinemia, ya que esta última se asocia a mayor compromiso de órganos internos^{9,12}. La púrpura aislada se considera de buen pronóstico^{9,10}.

El hecho de que una enfermedad esté asociada a crioglobulinemia empeora su pronóstico debido al daño producido por la vasculitis y al mayor riesgo de presentar un linfoma B, y porque aumenta gravedad de esta⁶.

En la terapéutica es fundamental el control de la enfermedad subyacente¹³. Hay diversos abordajes según el mecanismo etiopatogénico y la gravedad de las lesiones, que incluyen desde inmunosupresores, plasmaféresis y antirretrovirales hasta agentes biológicos. Ante un compromiso cutáneo leve, sin afectación sistémica y sin signos de daño de vaso de mediano calibre, puede adoptarse una conducta expectante. En caso de daño cutáneo severo, como úlceras o necrosis, daño renal o de otro tejido, se requiere el tratamiento inmunosupresor con meprednisona, ciclofosfamida, azatioprina o mofetil micofenolato. Cuando se asocia a infección por VHC, la terapia antiviral con interferón alfa pegilado o ribavirina puede mejorar o curar la vasculitis crioglobulinémica. Se considera que el rituximab es el tratamiento de primera línea combinado con antirretrovirales en la crioglobulinemia asociada a VHC y con corticosteroides en la no asociada a ese virus. Para los síntomas hiperagudos y de hiperviscosidad, es necesario instaurar el tratamiento urgente con plasmaféresis^{4,9,12,13,15}.

Como conclusión, es primordial definir el tipo de crioglobulinemia y establecer si hay alguna asociación a otra enfermedad para iniciar el tratamiento. Las tres pacientes de los casos expuestos tenían las manifestaciones clínicas descritas en las diversas publicaciones, con hallazgos histopatológicos que orientaron al diagnóstico final. Destacamos la clonalidad inusual y su asociación a distintas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferri C. Mixed cryoglobulinaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:25.
2. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1933;52:156-165.
3. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryo-globulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974;57:775-188.
4. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:252-262.
5. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 2012;119:5996-6004.
6. Rieu V, Cohen P, André MH, Mouthon L, et al. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:290-300.
7. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:227-236.
8. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55:4-13.
9. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet.* 2012;379:348-360.
10. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:355-374.
11. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Léger JM, et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS.* 2005;19 Suppl 3:S128-134.
12. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, et al. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015;128:950-955.
13. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine.* 2019;86:707-713.
14. Ferri C, Mannini L, Bartoli V, Gremignai G, et al. Blood viscosity and filtration abnormalities in mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1990;8:271-281.
15. Chung L, Funke AA, Chakravarty EF, Callen JP, et al. Successful use of rituximab for cutaneous vasculitis. *Arch Dermatol.* 2006;142:1407-1410.