

Casos clínicos

Vasculitis crioglobulinémica de rápida evolución

Rapidly evolving cryoglobulinemic vasculitis

Edwin Andrés Rodríguez Arias¹, María Sol Sigismondo¹, Lorea de Arza Pochylak¹, Pablo Díaz Aguiar¹, Grace Beatriz Loayza Reynolds²

¹ División de Clínica Médica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² División de Inmunología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: vasculitis; crioglobulinemia.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (94-98)

Contacto del autor: Edwin Andrés Rodríguez Arias
E-mail: edwin2721rodriguez@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 17/04/23
Fecha de trabajo aceptado: 02/09/23

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: vasculitis; cryoglobulinemia.

RESUMEN

Las vasculitis se manifiestan por la inflamación de los vasos sanguíneos, afectando desde los capilares hasta los vasos de mayor tamaño. El compromiso dermatológico por vasculitis comprende desde casos leves, que generan compromiso superficial, hasta úlceras y necrosis de diferentes tejidos. La crioglobulinemia se caracteriza por la presencia de crioglobulinas séricas, que precipitan a temperaturas menores a 37 °C. Se pueden asociar a enfermedades infecciosas (destacándose la infección por virus de hepatitis C, VHC), inmunomediadas y linfoproliferativas. La vasculitis en contexto de crioglobulinemia se produce por depósitos de inmunocomplejos en capilares, arteriolas, y arterias de pequeño y mediano calibre. El tratamiento consiste en tratar la causa subyacente y modular la respuesta inflamatoria.

Se presenta el caso clínico de un varón de 50 años, con historia de hepatitis B crónica, que manifestó isquemia aguda y crítica de ambas extremidades, documentándose vasculitis crioglobulinémica con mala evolución.

ABSTRACT

Vasculitis is manifested by inflammation of the blood vessels, affecting from the capillaries to the largest vessels. Dermatological compromise due to vasculitis ranges from mild cases that generate superficial involvement to ulcers and necrosis of different tissues. Cryoglobulinemia is characterized by the presence of serum cryoglobulins, which precipitate at temperatures below 37 degrees Celsius. It is associated with infectious, immune-mediated, and lymphoproliferative diseases, especially infection by the hepatitis C virus. Vasculitis in the context of cryoglobulins is produced by immune complex deposits in capillaries, arterioles, and small and medium-sized arteries. Treatment is based on treating the underlying cause and modulating the inflammatory response.

We present the case of a 50-year-old man, with a history of chronic hepatitis B, who presented acute and critical ischemia of both extremities, documenting cryoglobulinemic vasculitis with poor evolution.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un amplio grupo de enfermedades inflamatorias que comprometen las paredes vasculares, y provocan inflamación, lesión o destrucción de su pared, lo que conlleva a una alteración en su calibre y consecuencias en el flujo sanguíneo, así como en los tejidos adyacentes. Su etiología es variada y comprende desde fenómenos autoinmunitarios hasta hipersensibilidad a medicamentos. El compromiso vascular puede afectar desde capilares hasta vasos medianos y grandes, ocasionando lesiones superficiales o bien úlceras con necrosis¹.

La vasculitis crioglobulinémica se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas séricas que precipitan a temperaturas menores a 37 °C y afectan a vasos de pequeño calibre, si bien puede observarse lesión en los de tamaño mediano. Se puede asociar a múltiples enfermedades, entre las que se destacan las infecciosas, en especial las secundarias al virus de la hepatitis C (VHC), así como también a enfermedades autoinmunes y trastornos oncohematológicos^{1,2}.

La afección de los pequeños capilares glomerulares renales con la consecuente glomerulonefritis y las vasculitis en otros territorios en contexto de crioglobulinemia se producen por el depósito de inmunocomplejos que involucran a las mismas. El tratamiento se basa en corregir los factores desencadenantes¹.

Se presenta el caso de un varón de 50 años, con historia de hepatitis B crónica, que se internó por un debut de isquemia aguda y crítica de ambas extremidades, documentándose vasculitis crioglobulinémica con un desenlace catastrófico.

Caso clínico

Paciente masculino, de 50 años, con antecedentes de hepatitis B diagnosticada hace 30 años, sin seguimiento ni tratamiento, extabacuísta (10 paquetes año) con dos dosis de vacunación para SARS-CoV-2 (la última había sido 4 meses previos al ingreso).

Consultó por cuadro clínico de 3 meses de evolución consistente en una lesión ulcerada en la región maleolar externa del pie derecho, asociada a edema, dolor y cianosis, agregando en los 15 días previos a la consulta, cianosis de los dedos del pie contralateral y en los dedos de ambas manos.

Ingresó hemodinámicamente estable. Laboratorio con leucocitosis: 23,4 x 10³

(vr 4,300-10,300/mcL), trombocitosis: 533 x 10³ (vr 140,000-400,000/mcL), hiperglucemia: 151 mg/dl (vr 0,74-109 mg/dl), lesión renal aguda con creatinina sérica de 1,5 mg/dl (0,7-1,2 mg/dl), hiponatremia: 132 mEq/l (vr 136-145 meq/l), hiperfosfatemia: 5 mg/dl (vr 2,5-4,5 mg/dl), hipertransaminasemia a expensas de TGO: 58 UI/l (vr 0-40 UI/l), creatina fosfoquinasa aumentada: 1793 (vr 0-190 UI/l), proteína C reactiva aumentada: 34,8 (vr 0-0,5 mg/dl), actividad del 50% (vr 70-120%), RIN: 1,6 (vr 0,9-1,3), anticuerpo de superficie hepatitis B (AcAgsHb) mayor a 1000 mUi/ml, con anticuerpo anti-core total de 5,93 (siendo reactivo mayor a 1 S/CO). Proteinograma electroforético con hipergammaglobulinemia policlonal. No se realizó perfil lipídico.

La ecografía de partes blandas no mostró signos indirectos de trombosis venosa profunda ni de colecciones, así como en la radiografía simple de ambos miembros inferiores no hubo signos de osteomielitis. Se inició antibioticoterapia empírica, con previa toma de hemocultivos, interpretándose el cuadro en primer término como sepsis asociada a infección de piel y partes blandas. Se internó para estudio y seguimiento. Por mala evolución clínica y la rápida progresión de la necrosis, se realizó amputación infrapatelar derecha de urgencia, la cual evolucionó con progresión de la isquemia y requirió ampliación de la amputación a suprapatelar. Concomitantemente, por signos de isquemia aguda en la pierna izquierda, se realizó arteriografía de dicho miembro inferior que mostró oclusión de la arteria tibial anterior en su tercio distal, sin buen lecho distal, tibial posterior ocluida a nivel plantar, sin buen lecho distal. Se realizó intento de angioplastia con balón a la arteria plantar la cual fue fallida, por lo que requirió amputación infrapatelar de la pierna izquierda.

Con un ecocardiograma de ingreso normal presentó, de forma súbita e inmotivada, ángor por lo que se repitió el ecocardiograma y se corroboró deterioro moderado en fracción de eyección del ventrículo izquierdo (46%), además de varios territorios afectados en motilidad (hipoquinesia inferoseptal basal, medial y apical). Por dicho resultado, se sospechó evento coronario agudo asociado y se decidió realizar cateterismo coronario con diagnóstico de urgencia que no mostró lesiones angiográficamente significativas, interpretándose el cuadro como enfermedad de pequeños vasos por vasculitis.

Los cultivos fueron negativos, sin embargo, recibió tratamiento empírico con piperacilina, tazobactam y vancomicina por 7 días. En cuanto al antecedente lejano de hepatitis B no tratada, en las serologías de la internación se constató: antígeno de superficie negativo, anticuerpo contra el antígeno de superficie positivo (con título mayor a 1000) y anticuerpo anti-core positivo, concluyendo que cursó hepatitis B y que no se encontraba activa.

Se sospechó enfermedad autoinmune asociada dado que en la inmunoserología se evidenció ANA 1/1280 con patrón nuclear granular, asociado a C3:95 (vr: 70-165 mg/dL), C4:3 bajo (vr: 14-37 mg/dL), anti-Ro, anti-La y crioglobulinas positivas, fibrinógeno aumentado, VSG: 109 (vr: 0-15 mm/h), ANCA C y ANCA P negativos, antibeta 2- glicoproteína I, anticardiolipinas IgG e IgM, y anticoagulante lúpico negativos, factor reumatoideo: 89,5 (vr: 0-20 IU/mL). No se realizaron MPO/PR3 por ELISA por falta de disponibilidad.

Se plantearon diagnósticos diferenciales como lupus eritematoso sistémico (LES) y/o síndrome de Sjögren (SSjö). Si bien no cumplió criterios de clasificación del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2019* para LES (solo tres), quedó pendiente realizar un análisis más exhaustivo para confirmar/descartar estos diagnósticos

asociados durante el seguimiento ambulatorio del paciente.

Se realizó biopsia de piel que mostró necrosis epidérmica parcial, con resto de epitelio con hiperqueratosis. En dermis, vasos de pequeño calibre con arquitectura alterada por un infiltrado inflamatorio mixto que rodeaba los vasos y penetraba el endotelio, además de degeneración fibrinoide de la pared y crioprecipitados intramurales (PAS +), sin evidencia de hallazgos que se vincularan con lupus eritematoso cutáneo ni síndrome antifosfolípido.

Con dichos resultados, se interpretó el cuadro como vasculitis crioglobulinémica de rápida evolución, motivo por el cual se decidió iniciar pulsos de metilprednisolona a dosis de 500 mg diarios durante 3 días consecutivos, seguido de pulsos de ciclofosfamida de 1 g mensual por 6 meses.

En cuanto a la evolución de las manos del paciente, fue favorable con el tratamiento recibido. Presentó mejoría sintomática y se dio egreso hospitalario con seguimiento por Inmunología. Evidenció con regular evolución en ambos muñones, requiriendo limpiezas y curaciones por Cirugía Plástica. Continuó su tratamiento de mantenimiento con corticoides sistémicos vía oral y descenso de dosis, y pulsos de rituximab de 2 g cada 6 meses con regular adherencia, sin presentar nuevos eventos isquémicos.

Figura 1: Pierna derecha, tercer día de internación. Se observa cianosis del tercio distal de la pierna derecha y el pie con necrosis del tercer dedo.



Figura 2: Ambas piernas, tercer día de internación. Se observa cianosis del tercio distal de la pierna derecha y todo el pie, además, cianosis de la región plantar y todos los dedos del pie izquierdo.



Figura 3: Mano izquierda, tercer día de internación. Se observa cianosis de las falanges distales del segundo y tercer dedo.



Figura 4: Mano derecha, tercer día de internación. Se observa cianosis de las falanges distales del segundo, tercer y cuarto dedos.



DISCUSIÓN

Las crioglobulinemias se clasifican en tipo I (consiste en el aislamiento de inmunoglobulina monoclonal), y tipo II y III (se consideran como mixtas ya que incluyen varios tipos de inmunoglobulinas como G [IgG] y M [IgM]). El hallazgo serológico de crioglobulinas se asocia a enfermedades infecciosas, inmunomediadas y linfoproliferativas, destacándose la infección por el VHC como el agente etiológico más comúnmente relacionado³.

La vasculitis en contexto de crioglobulinas se produce por el depósito de inmunocomplejos mixtos en capilares, arteriolas, y arterias pequeñas y medianas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: púrpura, artralgias, úlceras cutáneas, compromiso renal y neurológico pudiendo, en estadios avanzados, generar compromiso orgánico múltiple. El tratamiento tiene como principio general tratar la causa subyacente, además de modular la respuesta inflamatoria³.

La asociación de enfermedades autoinmunes y crioglobulinemia mixta es un aspecto para destacar, puesto que la incidencia de crioglobulinemia positiva es del 37% en SSjő, del 45% en LES y del 17% en artritis reumatoidea (AR)^{4,5}. Se ha descrito, además, que los pacientes con LES y crioglobulinemia pueden asociarse a la presencia de VHC en el 21% de los casos. Por el contrario, el VHC se encuentra positivo solo en el 5% de los pacientes con LES sin crioglobulinemia⁴.

Las crioglobulinas ligadas a la presencia de enfermedades autoinmunes son generalmente mixtas y de tipo II (monoclonal/policlonal). Esta

asociación se relaciona con vasculitis leucocitoclástica cutánea, hipocomplementemia, púrpura y consecuente aumento en la morbilidad.

Lo que se observa clásicamente es la triada de vasculitis leucocitoclástica cutánea, hipocomplementemia e infección por hepatitis C⁶. Sin embargo, de forma menos frecuente (5%), la crioglobulinemia se puede encontrar en pacientes con infección por hepatitis B activa que se caracteriza por presentar antígeno de superficie positivo (Ags+), anticuerpo contra el antígeno de superficie negativo (Ac anti Ags-) y anti-core positivo (+)⁷.

Si bien el caso clínico que presentamos no parece haber cumplido criterios de clasificación o que se acerquen al diagnóstico para SSjő y/o LES porque no se realizaron estudios específicos a tal fin (solo se solicitaron laboratorios inmunológicos que no completaron el espectro necesario para el diagnóstico de LES ni de SSjő), entendemos que el componente inmunológico juega un rol importante y que es crucial su investigación durante el seguimiento en ambulatorio.

Por otro lado, el paciente presentaba un alto pre-test para enfermedad aterosclerótica por los factores de riesgo cardiovascular que tenía: hipertensión, diabetes y tabaquismo que se asocian también con la posible arteriopatía de grandes vasos.

Sin embargo, la clínica de inflamación severa y aguda, su evolución rápida y tórpida, la distribución y compromiso de las cuatro extremidades, el laboratorio inmunológico y el hecho de haber descartado el compromiso vascular macroscópico, respaldan la interpretación del cua-

dro como compromiso microvascular dado por vasculitis crioglobulinémica severa de rápida evolución con un desenlace grave, resultando en la amputación de ambos miembros inferiores a pesar del tratamiento oportuno con corticoides e inmunomoduladores.

CONCLUSIONES

Resulta interesante describir este caso clínico de un varón joven, con factores de riesgo cardiovascular y probable enfermedad vascular aterosclerótica, pero con un fenómeno vasculítico desencadenado por crioglobulinas y hepatitis B crónica sin parámetros de reactivación, debido a la presentación con afección sistémica, desenlace rápido y severo. Destacamos la perspectiva en cuanto a otros diagnósticos alternativos que podrían haber intervenido en la fisiopatología (LES/SSj) que se estudiarán en ambulatorio. Si bien presentó buena evolución en cuanto a la estabilización de la vasculitis y necrosis con todos los tratamientos e intervenciones realizadas, enfatizamos la importancia del abordaje de un equipo multidisciplinario para el manejo de estos casos complejos (clínico, inmunológico, quirúrgico y de rehabilitación) dado que resultará, sin dudas, en un beneficio para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chapnick SL, Merkel PA. Skin ulcers in a patient with Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1040.
2. Scofield RH. Vasculitis in Sjögren's Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:482.
3. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:11. doi: 10.1038/s41572-018-0009-4.
4. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:366.
5. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, et al. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases. Evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:1098.
6. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:200.
7. Mazzaroa, C Dal Maso L, Urraroc T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis. A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie (GISC). *Dig Liver Dis* 2016;48(7):780-4. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.018