

Vasculitis crioglobulinémica, un desafío diagnóstico en la práctica clínica. Caso clínico

Cryoglobulinemic vasculitis: A diagnostic challenge in clinical practice. Case report

Daniela Albornoz¹, Carlos Aguilera¹, María-Celeste Casanova², Valeria Sierra³, Paula Segura⁴, César Caviedes⁵, Luis Ramírez⁶, Felipe Zamorano⁶, Carolina Gallo⁶, Neva Cáceres⁶, Marcela Godoy⁶, Daniel Pacheco⁶

¹Becados Reumatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA), Universidad de Chile.

²Becada de Medicina Interna, Universidad de Chile.

³Interna de Medicina, Universidad de Chile.

⁴Anatomía Patológica Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁵Unidad de Nefrología HCSBA.

⁶Unidad de Reumatología, HCSBA, Universidad de Chile.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 71 años con poliartralgias, síntomas Sicca, alopecia, Raynaud, vasculitis cutánea y hematuria, quien presentó cuadro larvado de presentación clínica, con interpretación inicial de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), hipocomplementemia y lesiones cutáneas, progresa con compromiso renal. La sospecha clínica junto con los exámenes de laboratorio, permitieron confirmar mediante la histología la sospecha diagnóstica de Vasculitis Crioglobulinémica por Lupus, posteriormente la selección y revisión del tema en el equipo de Reumatología permitió definir la terapia actualizada apoyada en la evidencia científica adecuada para la paciente

Palabras clave:

Vasculitis,
lupus,
crioglobulinemia

ABSTRACT

We present the case of a 71-year-old woman with polyarthralgia, Sicca symptoms, alopecia, Raynaud's phenomenon, cutaneous vasculitis, and hematuria, who initially displayed a subacute clinical presentation. The initial diagnosis suspicion was Systemic Lupus Erythematosus (SLE), our patient presented hypocomplementemia and skin lesions, which later progressed to renal involvement. Clinical suspicion, along with laboratory tests, led to the confirmation of Cryoglobulinemic Vasculitis secondary to Lupus, based on histopathological findings. A multidisciplinary review by the Rheumatology team facilitated the selection of updated therapy tailored to the patient's condition, supported by appropriate scientific evidence.

Keywords:

Vasculitis,
lupus,
cryoglobulinemia,
hypocomplementemia

Declaración de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés en esta publicación, no hubo aportes financieros para la redacción del presente artículo.

Correspondencia:

Carlos Aguilera

e-mail: aguileracarlos81@gmail.com

Introducción

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas con la capacidad de precipitar bajo los 37°C, y que sobre dicha temperatura, vuelven a disolverse¹.

La presencia de crioglobulinas en suero, se denomina crioglobulinemia, de las cuales existen tres tipos. La tipo I se asocia principalmente a neoplasias hematológicas, por otra parte las tipo II y III se denominan mixtas, en general asociadas a infección por virus hepatitis C y B, mesenquimopatías y también a enfermedades hematológicas. Cuando no se determina la causa secundaria, se denomina, esencial^{1,2}.

Las crioglobulinemia mixtas tienen la particularidad de que las inmunoglobulinas presentan actividad tipo factor reumatoide, con lo cual pueden unirse a la fracción FC de inmunoglobulinas G y generar inmunocomplejos^{1,2}.

El síndrome clínico derivado del depósito de inmunocomplejos en la pared endotelial, se denomina vasculitis crioglobulinémica (VC)^{1,2}.

Se presenta el caso clínico de una paciente con compromiso cutáneo y renal que inicialmente tenía diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y posteriormente se agrega el diagnóstico de VC.

Caso clínico

Mujer de 78 años, con diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2. Hace 5 años en relación a cuadro de poliartralgias inflamatorias de pequeñas y grandes articulaciones, alopecia y púrpura palpable (Figura 1), se hizo el diagnóstico de LES. Del estudio cuenta con ANA (+) 1/320, hipocomplementemia y factor reumatoideo (FR) en 241 UI/mL. Se mantuvo en tratamiento con hidroxicloroquina y se realizó una biopsia de piel, compatible con vasculitis leucocitoclástica, tratada con prednisona 20 mg en esquema de descenso gradual.

En el seguimiento, 5 años posterior al diagnóstico, evolucionó con mal manejo de su HTA, presencia de hematuria microscópica en el sedimento urinario y reaparición de lesiones purpúricas, motivo por el cual se hospitalizó.

En dicha oportunidad se pesquió deterioro de la función renal, con elevación de la creatinina desde 1 mg/dL hasta 2,2 mg/dL, persistencia de la microhematuria, elevación de la velocidad de eritrosedimentación hasta 52 mm/h y aparición de anemia leve de característica inflamatorias.

Bajo la sospecha de una nefropatía lúpica, se realizaron nuevamente serologías, con ANA 1/80 patrón moteado fino, AntiDNA (-), FR (+) 95, IgA 147 mg/dL, IgG 521 mg/dL, IgM 644 mg/dL y persistencia de hipocomplementemia. Se realizó examen de ENA, el *screening* salió positivo (en una sola determinación positivo de cuatro muestras realizadas) y en el perfil el resultado

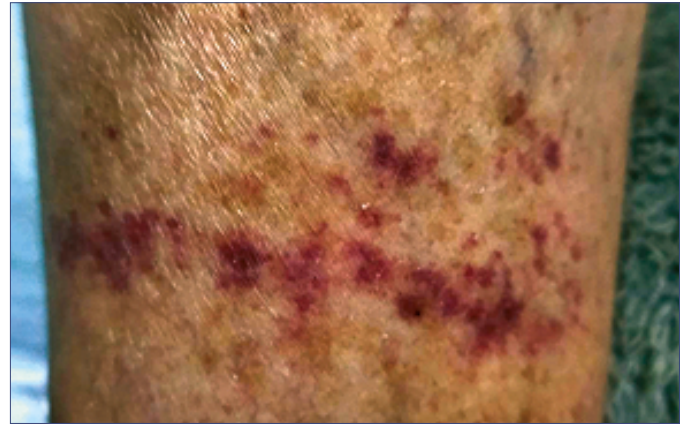


Figura 1. Lesiones purpúricas en extremidades inferiores.

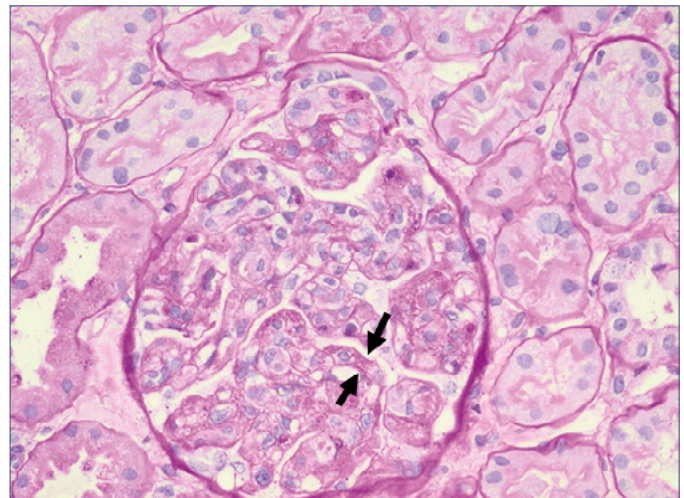


Figura 2. Tinción Periodic Acid-Schiff glomerular, con presencia de patrón membrano proliferativo. Las flechas negras delimitan las dos membranas de las asas capilares, con una célula interpuesta entre ellas.

salió negativo. El Panel ANA 23 no se pudo realizar por no estar disponible en nuestro centro.

Se administró inducción con ciclofosfamida y metilprednisolona intravenosa, además se realizó biopsia renal.

El resultado de la biopsia informó una glomerulonefritis membranoproliferativa compatible con VC (Figuras 2 y 3). También se objetiva un criocrito en sangre de 12%, este examen fue informado en porcentaje a la muestra de proteínas precipitadas (normalmente no debieran precipitar proteínas en sangre > 5% de la muestra). El síndrome de Sjögren fue considerado dentro de los diagnósticos y se asocia con crioglobulinemia y puede coexistir con LES.

El estudio con electroforesis de proteínas e inmunofijación en sangre y la posterior evaluación por hematología, descartaron la presencia de neoplasia hematológica. Además, se realizaron

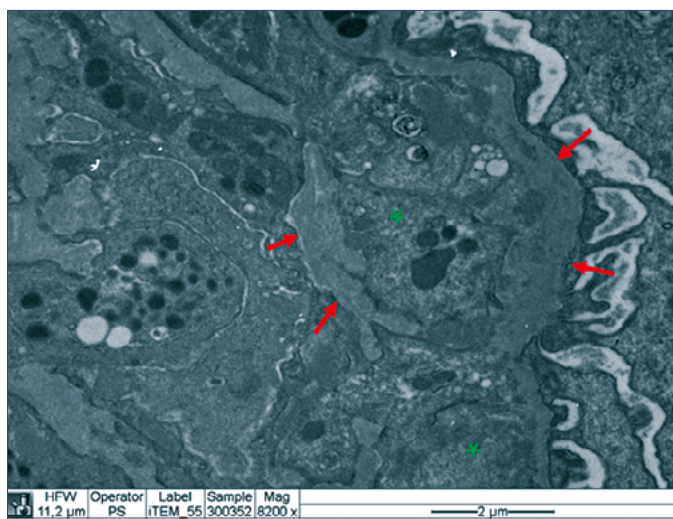


Figura 3. Microscopía electrónica glomerular, con evidencia de patrón membrano proliferativo. Las flechas rojas señalan las dos membranas. Los asteriscos verdes señalan los cúmulos de crioglobulinas.

imágenes y serologías virales que no evidenciaron causa secundaria de la VC.

En la actualidad la paciente se encuentra en terapia con Rituximab, completando esquema de inducción.

Discusión

Las vasculitis crioglobulinémicas son entidades poco frecuentes, que comparten cuadros clínicos similares a diferentes entidades (púrpura, artritis, úlceras cutáneas, polineuropatía, glomerulonefritis, entre otras)¹.

El diagnóstico se basa en la detección de crioglobulinas séricas o la presencia de criocrito mayor a 5%, asociado al cuadro clínico sugerente². Cabe destacar que los niveles de crioglobulinas séricas no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad³.

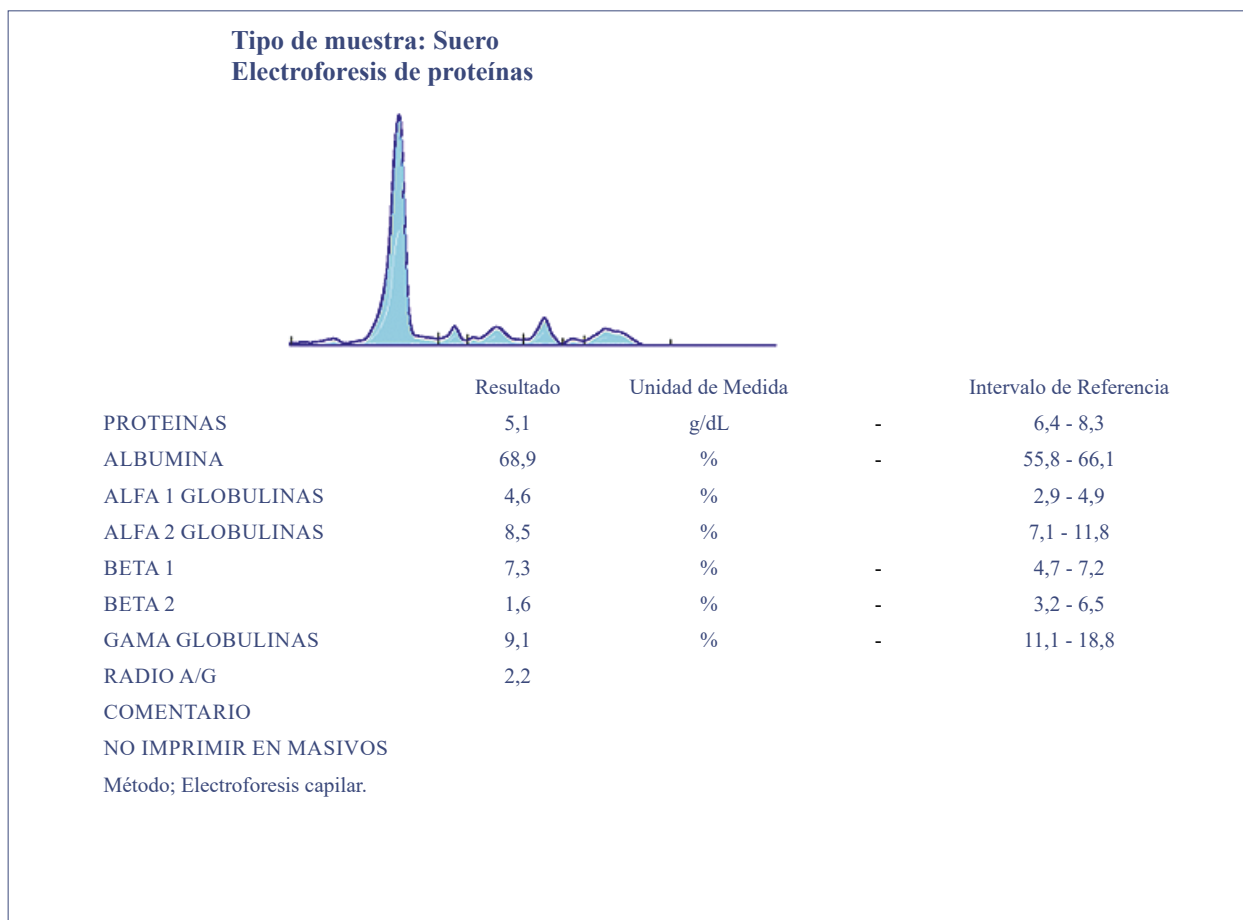


Figura 4. Electroforesis de proteínas con hipogammaglobulinemia con hipoproteinemia.

En relación al compromiso renal, la presentación más frecuente es la hipertensión arterial, y el patrón histológico clásico es la glomerulonefritis membrano proliferativa^{4,5}.

El LES, junto al síndrome de Sjögren y la artritis reumatoidea, son las principales mesenquimopatías asociadas a VC.

Elementos claves en el diagnóstico son la presencia de vasculitis cutánea, hipocomplementemia, sobre todo a expensas de C4 y la presencia de FR; todos presentes desde un comienzo en ésta paciente.

El tratamiento se basa en terapia inmunosupresora como ciclofosfamida y corticosteroides. La evidencia actual deriva de series o reportes de casos, no existiendo aún guías clínicas para su manejo. Sin embargo, se propone rituximab como terapia estándar, asociado o no a corticoesteroides y terapia con aféresis en casos graves (riesgo vital, compromiso del sistema nervioso central, glomerulonefritis rápidamente progresiva, hemorragia alveolar). En caso de presentar infecciones, mesenquimopatías o neoplasias asociadas, se debe proceder con el tratamiento de la enfermedad de base^{6,7,8}.

Lamentablemente, se ha visto recurrencia, pese al tratamiento, lo cual hace necesario el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas⁸.

En vista que la clínica es inespecífica, la terapia no del todo eficaz y el desenlace potencialmente fatal, la sospecha clínica de VC debe ser elevada ante cuadros de vasculitis cutánea, glomerulonefritis, hipocomplementemia persistente y FR elevado.

En este caso el diagnóstico inicial fue de LES, pero la presencia de FR e hipocomplementemia y la aparición de compromiso renal 5 años después, hizo replantear el diagnóstico, que se confirmó con la biopsia renal, configurando una vasculitis crioglobulinémica.

Referencias Bibliográficas

1. Kolopp-Sarda MN, Miossec P. Cryoglobulinemic vasculitis: pathophysiological mechanisms and diagnosis. Vol. 33, *Current Opinion in Rheumatology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 1-7.
2. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Ferverza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. Vol. 4, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2018.
3. Roubertou Y, Mainbourg S, Hot A, Fouque D, Confavreux C, Chapurlat R, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 213 patients. *Arthritis Research and Therapy*. 2022 Dec 1;24(1).
4. Menter T, Hopfer H. Renal Disease in Cryoglobulinemia. Vol. 1, *Glomerular Diseases*. S. Karger AG; 2021. p. 92-104.
5. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for Hepatitis C Virus-Related Cryoglobulinemic Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2013 Sep 12;369(11):1035-45.
6. Quartuccio L, Bortoluzzi A, Scirè CA, Marangoni A, del Frate G, Treppo E, et al. Management of mixed cryoglobulinemia with rituximab: evidence and consensus-based recommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). Vol. 42, *Clinical Rheumatology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 359-70.
7. Miao J, Krisanapan P, Tangpanithandee S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. Efficacy of Therapeutic Apheresis for Cryoglobulinemic Vasculitis Patients with Renal Involvement: A Systematic Review. Vol. 53, *Blood Purification*. S. Karger AG; 2024. p. 1-9.
8. Comarmond C, Cacoub P, Saadoun D. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals. Vol. 13, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd; 2020.