

## Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen 19, Número 1; 2017 ISSN: 1817-5996  
[www.revreumatologia.sld.cu](http://www.revreumatologia.sld.cu)



### ESTUDIO DE CASOS

## Crioglobulinemia tipo III en el lupus eritematoso sistémico

### Cryoglobulinemia III in the chronic lupus erythematosus

**Claudia González Espinosa**

Especialista en medicina interna y medicina nuclear. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

#### RESUMEN

La crioglobulinemia es una enfermedad caracterizada por la precipitación a bajas temperaturas de unas inmunoglobulinas séricas llamadas crioglobulinas. El depósito de estas proteínas en la vasculatura de diversos órganos condiciona un cuadro de vasculitis de vasos pequeños y medianos, con daño tisular y disfunción del órgano comprometido, como veremos en el siguiente caso que trata de una paciente de 35 años de edad con manifestaciones cutáneas, dolores articulares, caída del pelo y psicopatías de 2 años de evolución llega a nuestro centro con deterioro importante de su estado clínico y psicológico, diagnosticándose un lupus eritematoso sistémico acompañado de una crioglobulinemia mixta tipo III presentando complicaciones de difícil manejo, después de 3 meses de tratamiento inmunosupresor la paciente mejora su cuadro clínico.

**Palabras clave:** crioglobulinemia, lupus eritematoso sistémico

#### ABSTRACT

Cryoglobulinemia is a condition characterize by precipitation at a low temperature of a serum globulins call cryoglobulins. The accumulation of protein in the vessels of several organs leads to a condition of smalls and medium vessels vasculitis, with tissue damage and failure of the compromise organ. The present case describes this disease in a 35-year-old female patient with arthralgia, cutaneous symptoms hair loss and worsening psychopathy. She is remitted to are service with progressive deteriorating clinical and psychological status, diagnosing a lupus erythematosus and a cryoglobulinemia type III. This patient had, at the time of the diagnosis, hard to treat complications.

**Keywords:** cryoglobulinemia, lupus erythematosus

#### INTRODUCCIÓN

La crioglobulinemia es una enfermedad caracterizada por la precipitación a bajas temperaturas de unas inmunoglobulinas séricas llamadas crioglobulinas. El depósito de estas proteínas en la vasculatura de diversos órganos condiciona un cuadro de vasculitis de vasos pequeños y medianos, con daño tisular y disfunción del órgano comprometido.

La clasificación clínica de la crioglobulinemia comprende los tipos I, II y III y se basa en la característica clonal de la IgM y la presencia del factor reumatoide. El tipo I se conoce como no mixta, pues presenta sólo IgG o IgM monoclonal. Los tipos II y III se llaman "mixtas" (contienen tanto IgG e IgM) y se asocian hasta en un 90 % a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). [Tabla 1].<sup>1</sup>

**Tabla 1.** La clasificación clínica de la crioglobulinemia.

**Clasificación clínica de la crioglobulinemia**

Subtipos	FR	Monoclonalidad	Enfermedades asociadas
Tipo I	-	Sí (IgG, IgA o IgM)	Mieloma múltiple Macroglobulinemia de Waldenstrom Gammapatía monoclonal idiopática Leucemia linfocítica crónica
Tipo II o mixta	+	Sí (IgG policlonal, IgM monoclonal)	Hepatitis C Síndrome de Sjogren Lupus eritematoso sistémico (LES) Leucemia linfocítica crónica Enfermedad linfoproliferativa Esencial
Tipo III o mixta	+	No (IgG e IgM policlonal)	Hepatitis C Artritis reumatoidea Síndrome de Sjogren LES Enfermedad linfoproliferativa Esencial

En el plano biológico, el carácter sintomático de las crioglobulinemias está asociado a una disminución marcada de la fracción C4 del complemento sérico y del CH50, con una fracción C3 casi siempre normal.<sup>2</sup>

Las manifestaciones clásicas de la crioglobulinemia consisten en púrpura palpable, artralgiyas o artritis y astenia que ocurren en el 90-100 % de los casos sintomáticos. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes son las úlceras cutáneas, fenómeno de Raynaud, acrocianosis y lesiones necróticas en zonas acras. La neuropatía periférica clínicamente manifiesta o subclínica se halla presente en el 50-70 % de los casos. En un 40-80 % de los pacientes existe una glomerulonefritis membranoproliferativa difusa, con depósitos de crioglobulinas y complemento, con frecuencia leve. La afección gastrointestinal y pulmonar es rara. Las manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia aparecen como consecuencia de la oclusión vascular por crioprecipitados (más común en las crioglobulinemias de tipo I que cursan con criócrita elevado) o a consecuencia de una vasculitis por complejos inmunes formados por crioglobulinas (más frecuentes en las crioglobulinemias mixtas).<sup>3</sup>

Con todas estas sombras aun planeando sobre el conocimiento de la patogénesis de esta entidad y su vínculo con enfermedades de naturaleza autoinmune como es el Lupus eritematoso sistémico, traemos un caso de una paciente de 35 años de edad con manifestaciones cutáneas, dolores articulares, caída del pelo y psicopatías de 2 años de evolución llega a nuestro centro con deterioro importante de su estado clínico y psicológico, cuando comenzamos a estudiarla.

Color de piel: mestiza  
Dirección: Holguín  
Ocupación: dependiente  
MI: Lesiones en piel y dolores articulares.

HEA: Paciente femenina de 35 años de edad con APP aparentes de salud, con historia de embarazo hace alrededor de 2 años a las 32 semanas presentó una Rotura prematura de membrana que precisó de cesárea urgente sin otras complicaciones fetales ni maternas tuvo un puerperio normal con lactancia adecuada hasta los 6 meses, donde comenzó a notar los primeros síntomas manifestándose con coloración azuladas de los dedos de las manos con los cambios de temperaturas (al frío) y mejoraba con el calor. Al mes este cambio de coloración se asoció lesiones ulceradas en los pulpejos que describe como "mordeduras de ratón" con dolor y ardor, que cicatrizaban rápidamente, estas lesiones se fueron diseminando en el resto del cuerpo: codos, espalda y pies (regiones de apoyo). Con el tiempo fueron apareciendo nuevos síntomas como caída del cabello en mechón; cambios en el estado de ánimo como apatía, pérdida de memoria reciente, labilidad afectiva, desorientación ocasional; y síntomas generales como pérdida de peso y del apetito.

Acude al hospital de Holguín donde deciden iniciar tto esteroideo sospechando una Enfermedad mixta del tejido conectivo con dosis de prednisona de 80mg/d sin seguimiento adecuado ni adherencia al tto, con ligera mejoría deciden ingresar en dicho centro e iniciar tratamiento con azatriopina 50mg/d, como complicación, empieza con signos de hepatotoxicidad, aumento de cifras de enzimas hepáticas y suspenden tratamiento. Con persistencia de los síntomas, y recientemente la aparición de dolores articulares de medianas articulaciones (rodillas, codos) sin aumento de volumen ni cambios de coloración, dolor localizado sin irradiación que alivia con la administración de Dipirona y Antiinflamatorios no esteroideos, acude a nuestro centro donde se decide ingreso para estudio y tto.

Hábitos tóxicos: no refiere  
Operaciones: cesárea hace 2 años sin complicaciones.  
Alergias: no refiere  
Traumas: no refiere  
Transfusiones: no refiere  
Inmunizaciones: actualizadas.

Biotipo: normolíneo, facies: apática, indiferente. Marcha se le dificulta por las lesiones de los pies. Peso: 41Kg talla: 1,64m temp: 36 C Índice de masa corporal: 15,7 Kg/m2

Piel: delgada, con tendencia a estar seca y con escamas. Lesiones ulceradas en manos, codos, cuero cabelludo, mucosa oral, pies y región sacra con fondo sucio, necrótico, sin exudados dolorosos, otras en vías de cicatrización. [Figura 1 y Figura 2]



Figura 1. Lesiones ulceradas en los codos.



Figura 2. Lesiones ulceradas en manos.

Mucosas: húmedas hipocoloreadas, con lesiones ulceradas en mucosa oral.

Faneras: con caída en mechón en cuero cabelludo no así en el resto del cuerpo, poca cantidad, mala implantación. Uñas: con alteraciones en su configuración, finas y con estrías.

SOMA: dolor a la movilización de articulaciones de rodillas y codos.

Abdomen: escavado, que sigue los movimientos respiratorios. Hepatomegalia de 2cm por debajo del reborde costal con borde superior a nivel del 5-6 espacio intercostal, con borde romo no dolorosa. Respiratorio: tórax simétrico, FR: 17/min. Sonoridad pulmonar disminuida globalmente. No estertores.

Digestivo: boca lesiones ulceradas ya descritas.

SNC: paciente consciente, orientado en estos momentos en tiempo espacio y persona que responde al interrogatorio con lenguaje bradilálico. Memoria retrógrada conservada no así la reciente.

Paciente que ingresa en nuestro centro el día 21 de abril con los datos recogidos en la historia clínica se comienza a trabajar bajo la sospecha de enfermedad autoinmune sistémica con evidencia actual de toma cutánea y neurológica, a estudiar otros órganos y descartar síndrome paraneoplásico con igual manifestación por la toma agresiva de la vasculitis sistémica. Estudios complementarios al inicio [Tabla 2]

Tabla 2. Complementarios al inicio del estudio.

Complementarios	Resultado	Unidad	(VR)
Hb:	11,7	g/dL	(12-16 g/dL)
Eritrosedimentación	73	mm/h	(0-30)
Leucocitos:	2,1	x 10 <sup>9</sup> /L	(4.3-10.8 x10 <sup>9</sup> /L)
Neutrófilos:	72	x 10 <sup>9</sup> /L	(0.45-0.74)
Linfocitos:	19	x 10 <sup>9</sup> /L	(0.16-0.45)
Mixtos:	9	x 10 <sup>9</sup> /L	(0-0.10)
plaquetas	148	x 10 <sup>9</sup> /L	(150-350)
TGO (ASAT):	68	U/L	(0-40 U/L)
TGP (ALAT):	62	U/L	(0-50 U/L)
GGT:	202	U/L	(0-50 U/L)
F alcalina	113	U/L	(35-105 U/L)
Ac. Úrico:	219	µmol/L	(202-416 µmol/L )
Creatinina:	37	µmol/L	(< 100µmol/L )
Urea	4,28	mmol/L	(2.76-8.07 mmol/L)
Glucemia:	4,5	mmol/L	(3.5-6 mmol/L)
Colesterol	5,71	mmol/L	(-5.0 mmol/L)
Triglicéridos	1,54	mmol/L	(-2,2 mmol/L)
Proteínas totales	64	g/L	(66-87)
Albúmina	21	g/L	(40-49)
VIRUS C Y B	negativos		
LDH	389	U/L	(-247)
Serología	No reactiva		
HIV	negativo		
Coagulograma TPC	13		
TP	13		Menor que el contro
TP Kaolin	31		Menor de 45
ANA	1,213	UI/ml	
Anti DNA	17,1	UI/ml	menor de 20
ANCA	0,823	UI/ml	menor de 1,191
AMA	0,8	UI/ml	menor de 10
Anticoagulante lúpico	32	UI/ml	menor de 38
Anticardiolipina	5,6	UI/ml	menor de 10
C3 y C4	N/Reactivo		
PCR	Negativa		
FR	Negativo		
Crioglobulinas	Negativo		(3,3-19,4)

Electroforesis de Proteínas: hipergammaglobulinemia con inmunofijación negativa, patrón inflamatorio crónico, hipoalbuminemia. Bencen-Jones negativo.

EKG: BFAI, P ligeramente aumentada. Taquicardia sinusal.

Ecocardiograma: FEVI 56%. Insuficiencia tricuspídea ligera, curva pulmonar tipo I. Hipertensión pulmonar moderada.

Proteinuria de 24hrs: 1,3grs por litro

Filtrado glomerular: aumentado. 120ml/kg/h

US abdominal: aumento de la ecogenicidad hepática sin dilatación de vías biliares ni lesión ocupativa de espacio. Vesícula de paredes finas sin litiasis. Ambos riñones con aumento de la ecogenicidad, y riñón izquierdo con imagen sugestiva de litiasis. Páncreas, bazo y aorta normal.

Rx de tórax: normal

Rx de las manos: aumento de volumen de partes blandas a nivel de la falange proximal del 5to artejo de la mano der asociado a pinzamiento articular, con discreta subluxación a este nivel.

Tomografía Computarizada de cráneo, tórax y abdomen: cráneo: calcificaciones a nivel del tentorio, sin otras alteraciones. Tórax: discreto signos de neumonitis en segmentos basales posteriores bilaterales y segmentos apical del Lóbulo Inferior Izquierdo. No adenopatías mediastinales, no otras alteraciones. Abdomen: no presencia de esplenomegalia, hepatomegalia que rebasa el reborde costal 5cm, litiasis renal en cáliz medio. No líquido libre en cavidad. No otras lesiones.

Resonancia Magnética: signos de atrofia cortical cerebral y cerebelosa con dilatación del sistema ventricular. Atrofia hipocampal, afinamiento del cuerpo calloso. Imágenes hiperintensas subcorticales frontales y en núcleos basales con lesiones que marcan en T2 y FLAIR en relación a lesiones vasculares con componente desmielinizante sin descartar otras lesiones.

En espera de algunos de los complementarios ya expuestos, la paciente comenzó a presentar fiebre de 38°C con escalofríos asociados, decaimiento marcado y signos de infección de las lesiones ulceradas de los pies y sacra con presencia de exudado, se toma muestra de la lesión para microbiología, se repite leucograma se obtiene 1,5 y deterioro del estado general se decide iniciar tto antibiótico empírico con levofloxacino tratándose de una paciente inmunodeprimida. Con mejoría clínica 5 días. Reporta microbiología: *Pseudomona auriginosa* sensible al levofloxacino, se mantiene tratamiento por 10 días.

Bajo la sospecha de enfermedad sistémica autoinmune vs/ enfermedad paraneoplásica y con resultados inmunológicos hasta el momento negativos se decide realizar biopsia de piel, hepática y de médula óseas sitios de evidencia clínica y humoral de daño; obteniéndose:

Biopsia de piel sana no expuesta al sol 24/4/16: vasculitis cutánea sin otras alteraciones al microscopio, Inmunofluorescencia directa negativa.

Biopsia hepática 28/4/16: esteatosis hepática, sin otras alteraciones.

Biopsia de médula 3/5/16: ligeramente pan-hipercelular, médula reactiva.

Sin resultados concluyentes, cumpliendo con los criterios clínicos pero no inmunológicos del lupus eritematoso sistémico (LES), y persistencia y agresividad de los síntomas vasculíticos ya con daño neurológico orgánico evidenciado y perfil infeccioso controlado hasta el momento se inicia tratamiento esteroideo a dosis de 60mg de Prednisona diario, llevando a una mejoría ligera de las lesiones y ocasionando una variabilidad glucémica que no presentaba anteriormente (Diabetes Mellitus secundaria al tratamiento esteroideo) que necesitó de terapia insulínica bajo perfil y disminución de la dosis esteroidea a 20mg día.

Se discute el caso con los servicios de reumatología, inmunología, dermatología y hematología dada la evolución de la paciente aún sin diagnóstico concluyente y progresión de la enfermedad, donde se decide iniciar tratamiento con ciclofosfamida en bolos de 500mg cada 15 días hasta completar 6 bolos y seguimiento del perfil infeccioso, existe una mejoría evidente y se da alta hospitalaria con seguimiento por consulta a los 42 días del alta comienza a sentirse mal nuevamente con toma del estado general, reinfección de las lesiones en piel y aumento brusco de las enzimas hepáticas. Se reingresa la paciente se suspende tratamiento con ciclofosfamida, se disminuye dosis esteroidea a 10 mg diarios y se cubre con antibióticos; se repiten estudios analíticos, inmunológicos sanguíneos mostrados a continuación: [Tabla 3]

Nos encontramos antes una vasculitis sistémica con estudios serológicos con ANA y ANCA débilmente detectables, con crioglobulinas a temperatura adecuada a las 72 horas fuertemente positivas, interpretándose como una crioglobulinemia tipo III policlonal de tipo IgG e IgM a expensa de la IgG en el curso de un LES, con aumento en la electroforesis de proteínas de cadenas lambda y kappa que puede corresponder con proceso inflamatorio crónico de etiología inmune. Se indica estudio Free lite (estudio de

cadena ligeras) que puede sugerir gammapatía policlonal con daño renal por depósitos de cadenas ligeras dando este positivo para concentraciones elevadas de ambas cadenas ligeras, con cociente normal correspondiendo con hiperproducción de cadenas ligeras policlonales como consecuencia de estados inflamatorios crónicos y disfunción renal, se impone biopsia renal.

**Tabla 3.** Complementarios post tratamiento.

Complementarios	Resultado 20/3	Unidad	(VR)
Hb:	11,7	g/dL	(12-16 g/dL)
Eritrosedimentación	82	mm/h	(0-30)
Leucocitos:	2,1	x 109/L	(4.3-10.8 x109/L)
Neutrófilos:	72	x 109/L	(0.45-0.74)
Plaquetas:	105	x 109/L	(150-350)
TGO (ASAT):	148	U/L	(0-40 U/L)
TGP (ALAT):	153	U/L	(0-50 U/L)
GGT:	282	U/L	(0-50 U/L)
F. alcalina:	202	U/L	(35-105 U/L)
Creatinina:	37	µmol/L	(< 100µmol/L )
Glucemia:	8,6	mmol/L	(3.5-6 mmol/L)
Colesterol	6,1	mmol/L	(-5.0 mmol/L)
ANA	1,823	UI/ml	MENOR DE 1,581
Anti DNA	23	UI/ml	MENOR DE 20
ANCA	1,421	UI/ml	MENOR DE 1,191
AMA	0,8	UI/ml	MENOR DE 10
Anticoagulante lúpico	33	UI/ml	Menor de 38
Anticardiolipina	6,1	UI/ml	MENOR DE 10
C3 y C4	N/Reactivo		
PCR	Positiva		
FR	Negativo		
Crioglobulinas	Positivo +++		
Kappa	47	Mg/l	(3,3-19,4)
Lambda	52	Mg/l	(5,7-26,3)
IC circulantes	1,2	UI/ml	
Proteinuria de 24h	6	g/l	(-0,3)

Biopsia de riñón: no alteraciones al microscopio, inmunofenotipaje: depósito mesangial y periféricos de IgA+++, IgG+, IgM+++, C3++, C1q+++, Kappa+++ y lambda+++. correspondiente a depósitos de inmunocomplejos múltiples compatible con una crioglobulinemia tipo III, a descartar LES.

## DISCUSIÓN

La alta incidencia de crioprecipitados en el LES ha sido reportado por varios estudios,<sup>4,6</sup> incluso algunos autores hablan

que el término más apropiado para definirlos sería crioinmunoglobulinas, ya que la vasta mayoría contienen inmunoglobulinas, ya sean monoclonales o mixtas, predominando la clase IgG sobre la IgM e IgA.<sup>7</sup> La observación de que estos crioprecipitados estén formados en su mayoría por complejos inmunes circulando formados a su vez por inmunoglobulinas, hablan de la naturaleza inmunoquímica del LES. Esta contención argumenta la significativa asociación entre la seropositividad y criopositividad obtenida en este caso.<sup>8</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. Rojas-Rivera J, Bara, A, Egido J. *Glomerulopatías secundarias a enfermedades sistémicas. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada acreditado.* 2011;10(82):5560-80.
2. Levy, J. *Secondary glomerular disease. Medicine.* 2007;35(9),497-9.
3. Farreras R. *Tratado de Medicina Interna Interna. Vasculitis. Madrid. Edt. Médica Panamericana;* 2012:1037-38.
4. Herrero C, Guilabert A, Mascaró-Galy JM. *Livedo reticularis de las piernas: metodología de diagnóstico y tratamiento. Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2008;99(8):598-607.
5. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, Urraro T, De Santis A, Petracchia L, et al. *Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Hepatology.* 2016;64(5):1473-82.
6. Erhardt CC, Mumford P, Maini RN. *Differences in immunochemical characteristics of cryoglobulins in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their complement binding properties. Ann Rheum Dis.* 1984;43:451-6.
7. Wen W, Li C, Jia R, Li Z. *Clinical and laboratory features of rheumatic autoimmune disease associated cryoglobulinaemia. Chinese Journal of Rheumatology.* 2016;100-5.
8. Sikander SDS, Joshi VR. *Cryoglobulin studies in systemic lupus erythematosus[Internet]2004 [citado 2 enero 2017](35):139. Disponible en: <http://www.jpjgmonline.com/text.asp?1989/35/3/139/5698>*

La autora refiere no tener conflicto de intereses.

Recibido: 16 de enero de 2017

Aprobado: 22 de febrero de 2017

Autor para la correspondencia: *Claudia González Espinosa*. E-mail: [claudiage@infomed.sld.cu](mailto:claudiage@infomed.sld.cu)

Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.