



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

Vasculopatía oclusiva por crioglobulinemia tipo I en mieloma múltiple IgG lambda



Occlusive vasculopathy due to type I cryoglobulinemia in IgG-lambda type multiple myeloma

D. Jiménez-Gallo^{a,*}, C. Albarrán-Planelles^a, R. de la Varga-Martínez^b, F.J. Capote^b, F. Guerrero-Sánchez^c y M. Linares-Barrios^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Hematología e Inmunología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^c Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Recibido el 23 de noviembre de 2014; aceptado el 25 de enero de 2015

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2015

Introducción

La crioglobulinemia se define como la presencia de inmunoglobulinas circulantes que precipitan con el frío y se disuelven con el calor¹. Generalmente es consecuencia de una infección crónica, enfermedad autoinmune o síndrome linfoproliferativo B². Por otra parte, la vasculitis crioglobulinémica es una vasculitis de pequeño vaso secundaria al daño producido por estas inmunoglobulinas circulantes. La vasculitis crioglobulinémica puede afectar a la piel, articulaciones, sistema nervioso periférico y riñones. El órgano diana más frecuentemente afectado es la piel manifestándose normalmente como púrpura palpable^{1,2}.

Describimos un caso de vasculopatía oclusiva secundaria a crioglobulinemia tipo I por mieloma múltiple (MM) IgG lambda. El paciente desarrolló una isquemia aguda resuelta con plasmaféresis y alprostadil.

Comunicación clínica

Un varón de 76 años presentó úlceras cutáneas muy dolorosas en ambos miembros inferiores de un año de evolución y con un curso en brotes. No refirió fiebre, dolor óseo, artralgias ni fenómeno de Raynaud. No presentó otra afectación sistémica incluyendo respiratoria, digestiva, urinaria o neurológica. En sus antecedentes personales médicos destacó el diagnóstico de MM quiescente IgG lambda con 12% de blastos en médula ósea.

El paciente ingresó para estudio. La exploración física mostró la presencia de *livedo racemosa* y púrpura retiforme acompañadas de úlceras cutáneas de morfología irregular con escaras necróticas a nivel de ambos miembros inferiores (fig. 1A-C). No se observó púrpura palpable. En el estudio analítico se objetivó anemia normocítica normocrómica de 10,8 g/dl (13-17 g/dl), niveles de beta2-microglobulina de 2.890 µg/l (800-2.200 µg/l), albúmina 3,20 g/dl, cadenas lambda en orina de 24 mg/l (0-4,01 mg/l) y una gammapatía monoclonal IgG lambda de 1,28 g/dl. Lo más destacado fue la detección de un enorme crioprecipitado mayor de 10 mg/ml monoclonal IgG lambda correspondiente a una crioglobulinemia tipo I. El resto de resultados del estudio complementario incluyendo bioquímica, calcio, perfil hepático y renal, coagulación, estudio de orina,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidjimenezgallo@gmail.com
(D. Jiménez-Gallo).



Figura 1 Imágenes clínicas de vasculopatía oclusiva por crioglobulinemia tipo I a nivel de los miembros inferiores. A) *Livedo racemosa*. B) Púrpura retiforme. C) Necrosis y úlceras cutáneas. D) Cianosis isquémica aguda de los 3 primeros dedos del pie derecho.

complemento, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA), anticuerpos antiantígenos nucleares extraíbles (anti-ENA), anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) fue normal o negativo. Las serologías de hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis, virus de Epstein-Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) fueron negativas. Tampoco se encontraron alteraciones en el factor V de la coagulación ni en las proteínas C y S. El estudio mediante ecografía Doppler de miembros inferiores, radiografía de tórax, serie ósea y ecografía abdominal fue normal.

La biopsia cutánea mostró una necrosis cutánea de naturaleza isquémica acompañada de trombos de fibrina, extravasación de hematíes y angiogénesis. No se objetivó necrosis fibrinoide ni leucocitoclasia. La inmunofluorescencia directa fue negativa.

En resumen, correlacionando el síndrome clínico de *livedo racemosa* y púrpura retiforme con necrosis cutánea, la histopatología compatible con vasculopatía oclusiva sin vasculitis y la detección de un enorme crioprecipitado IgG lambda realizamos un diagnóstico de vasculopatía oclusiva por crioglobulinemia tipo I secundaria a MM IgG lambda (Durie-Salmon, estadio IA; índice pronóstico internacional, estadio II).

Durante su ingreso el paciente presentó un episodio agudo isquémico con cianosis a nivel de los 3 primeros dedos del pie (fig. 1D). En este momento, iniciamos tratamiento con plasmaféresis, alprostadil intravenoso a dosis de 40 µg/12 h y pulsos de metilprednisolona a dosis de 250 mg intravenoso durante 3 días. Desde la primera plasmaféresis y el inicio de alprostadil el dolor isquémico desapareció

completamente y no desarrolló gangrena digital. Se completaron 7 ciclos de plasmaféresis y 21 días de tratamiento con alprostadil. Posteriormente se pautaron 3 pulsos de ciclofosfamida de 500 mg quincenal hasta el inicio de bortezomib como terapia de mantenimiento. Desde el tratamiento inicial, el paciente no volvió a presentar clínica después de 6 meses de seguimiento y a pesar de tener niveles detectables de crioglobulinas.

Discusión

Las crioglobulinemias se clasifican en 3 tipos. La tipo I se caracteriza por inmunoglobulina monoclonal, normalmente IgM o IgG. La tipo II es una mezcla de IgG policlonal e IgM monoclonal. La tipo III presenta una mezcla policlonal de IgG e IgM. La tipo II y tipo III son definidas como crioglobulinemias mixtas (CM) debido a que tienen componentes de ambas IgG e IgM³⁻⁵. La causa más frecuente de vasculitis crioglobulinémica es el virus de la hepatitis C en aproximadamente el 80% de los casos^{1,2}. La crioglobulinemia tipo I constituye la forma más infrecuente y está casi siempre asociada a un síndrome linfoproliferativo de estirpe celular B como linfoma no Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, gammopatía monoclonal de significado incierto o MM⁶. Por otro lado, las causas más frecuentes de CM son la hepatitis C y el síndrome de Sjögren³.

Las crioglobulinas producen daño en los diferentes órganos diana por 2 mecanismos fundamentalmente: hiperviscosidad vascular como ocurre principalmente en la crioglobulinemia tipo I y vasculitis mediada inmunológicamente como sucede en las CM^{3,7}. Estos mecanismos fisiopatológicos diferentes nos van a determinar un

Tabla 1 Diagnóstico diferencial entre crioglobulinemia tipo I y mixta (tipo II y III)

Características	Crioglobulinemia tipo I	Crioglobulinemia mixta (tipo II y III)
Etiología	Síndromes linfoproliferativos B	Enfermedades infecciosas y autoinmunes
Fisiopatología predominante	Hiperviscosidad vascular y oclusión de la luz vascular por precipitación de crioglobulinas	Vasculitis mediada por inmunocomplejos
Crioprecipitado	Mayor de 5-10 mg/dl y precipita más rápido en 3 días	De 1-5 mg/dl y precipita más lento entre 3-7 días
Afectación cutánea	Más severa y prácticamente única manifestación clínica: - <i>Livedo racemosa</i> - Necrosis cutánea - Fenómeno de Raynaud - Acrocianosis y necrosis acral inducida por frío	Más leve y asociado a otras manifestaciones clínicas: - Púrpura palpable
Afectación renal	Menos frecuente	Más frecuente: glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1 aguda o crónica
Manifestaciones musculoesqueléticas	Menos frecuente	Más frecuente
Neuropatía periférica	Menos frecuente	Más frecuente con crioglobulinemia mixta tipo 2 no infecciosa
Manifestaciones pulmonares	Menos frecuente	Más frecuente
Histología más frecuente	Trombos hialinos sin fenómenos de vasculitis	Vasculitis leucocitoclástica
Factor reumatoide	Normal	Título incrementado
Complemento	Niveles normales de complemento	Niveles séricos reducidos de la actividad total del complemento (CH50) y proteínas del complemento C1q, C2 y C4

predominio clínico, histológico y analítico que puede orientarnos al tipo de crioglobulinemia desde el inicio y, por tanto, la actitud terapéutica a seguir (tabla 1)^{4,5,7}. La *livedo racemosa* se diferencia de la *livedo reticularis* en que la red de círculos eritematovioláceos es irregular e incompleta. La púrpura retiforme es una evolución de la *livedo racemosa* cuando se produce extravasación hemática por isquemia. Ambas son la manifestación clínica de una obstrucción de la luz vascular y, por tanto, se asocian normalmente a la presencia de úlceras y necrosis cutánea⁸.

Hay muy pocos casos de crioglobulinemia tipo I por MM descritos en la literatura médica, por lo que existe una limitación para el manejo de estos pacientes basado en la evidencia. El tratamiento debería iniciarse con plasmaféresis para obtener un rápido control de los síntomas y, posteriormente y de forma temprana, comenzar tratamiento específico frente al MM con bortezomib o lenalidomida^{9,10}.

La vasculitis crioglobulinémica se asocia con un incremento de la morbimortalidad. Las infecciones severas son responsables de la mitad de las muertes. Los principales factores pronósticos son edad mayor de 60 años y afectación renal, seguido por afectación hepática, presencia de enfermedad cardiovascular, infección y linfoma².

En conclusión, describimos un caso de vasculopatía oclusiva por crioglobulinemia tipo I secundaria a MM IgG lambda. La isquemia aguda fue resuelta con plasmaféresis

y alprostadil, y se utilizaron pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida para disminuir la producción de crioglobulinas. Una vez alcanzada la remisión clínica, mantuvimos la respuesta con bortezomib como terapia de mantenimiento frente al MM.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, et al. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: New insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92:61–8.
2. Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:10–8.
3. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinemias. *Lancet*. 2012;379:348–60.
4. Takada S, Shimizu T, Hadano Y, Matsumoto K, Kataoka Y, Arima Y, et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep*. 2012;6:3–8.
5. El Habr C, Sammour R, El-Murr T, Nasser S, Abi-Nasr T, Medawar C. Acrocyanosis and necrotic purpura: A manifestation of multiple myeloma and type I cryoglobulinemia. *Int J Dermatol*. 2013, doi: 10.1111/ijd.12232. [Epub ahead of print].

6. Calabrese C, Faiman B, Martin D, Reu F, Calabrese LH. Type 1 cryoglobulinemia: Response to thalidomide and lenalidomide. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:145–7.
7. Damoiseaux J, Cohen Tervaert JW. Diagnostics and treatment of cryoglobulinaemia: It takes two to tango. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47:299–310.
8. Herrero C, Guilabert A, Mascaró-Galy JM. Livedo reticularis de las piernas: metodología de diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:598–607.
9. Payet J, Livartowski J, Kavian N, Chandesris O, Dupin N, Wallet N, et al. Type I cryoglobulinemia in multiple myeloma, a rare entity: Analysis of clinical and biological characteristics of seven cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:767–77.
10. Besada E, Vik A, Koldingsnes W, Nossent JC. Successful treatment with bortezomib in type-1 cryoglobulinemic vasculitis patient after rituximab failure: A case report and literature review. *Int J Hematol*. 2013;97:800–3.