

Vasculitis crioglobulinémica por hiperviscosidad y formación de criogel como debut de mieloma múltiple.

Caso clínico

GABRIEL ARRATIA^{1,a}, FERNANDA SAN MARTÍN²,
NICOLÁS BRKLJACA^{2,a}, CLAUDIA AGÜERO^b,
MAXIMILIANO VERGARA^{3,a}, ANA MARÍA GUZMÁN¹

Cryoglobulinemic vasculitis due to hyperviscosity and cryogel formation as the onset of multiple myeloma. Report of one case

Multiple Myeloma (MM) is characterized by a clonal expansion of plasma cells in the bone marrow. These cells typically produce a monoclonal immunoglobulin, and its symptoms arise either from plasma cell infiltration in several organs, or secondary to the presence of a monoclonal protein peak. Symptoms can be summarized by the acronym CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia and bone lesions). Sometimes, in the setting of a protein secreting monoclonal gammopathy, formation of cryoglobulins develops. Cryoglobulins are plasma proteins that precipitate at low temperatures, forming a cold - induced precipitate at small vessels, causing a wide range of clinical manifestations. We report a female consulting for ulcers lasting 2 months in the left foot associated with purpuric lesions in both lower limbs. Protein electrophoresis showed a monoclonal peak in the gamma region. Bone marrow aspirate showed 27% of plasma cells with kappa chain restriction by cytometry. The presence of cryoglobulins was confirmed. The patient was treated with dexamethasone and bortezomib, with a progressive healing of lower limb lesions and disappearance of cryoglobulins. She was discharged in good conditions.

(Rev Med Chile 2022; 150: 832-835)

Key words: Cryoglobulinemia; Cryoglobulins; Multiple Myeloma; Systemic Vasculitis.

¹Departamento de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Departamento de Hematología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aMédico Residente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bTecnóloga Médico, Red de Salud UC-CHRISTUS.

Trabajó no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 12 de mayo de 2022, aceptado el 21 de septiembre de 2022.

Correspondencia a:

Fernanda San Martín

Dirección: Diagonal Paraguay 362, piso 5. Departamento de Medicina Interna. Santiago, Región Metropolitana. mfsanmartin1@uc.cl

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas caracterizada por la proliferación clonal de éstas en la médula ósea. El diagnóstico se basa en la presencia de al menos 10% de células clonales en la médula ósea y la presencia de un pico monoclonal de proteínas en plasma u orina¹. La presentación clínica más común es anemia (75%), hipercalcemia (30%), falla renal (25%) y afectación ósea manifestada como

dolor, lesiones líticas, fracturas vertebrales por aplastamiento y fractura de huesos largos. Además, los altos niveles de paraproteínas causan síntomas de hiperviscosidad como cefalea, epistaxis, visión borrosa, entre otros². Las crioglobulinas son proteínas plasmáticas que precipitan a temperaturas bajas. Se reconocen 3 tipos de crioglobulinas: tipo I compuesta por inmunoglobulina (Ig) monoclonal o cadenas livianas y corresponde al 10%-15% de

los casos; tipo II que consiste en la combinación de Ig policlonal y monoclonal, correspondiente al 50%-60% de los casos; y tipo III compuesta por inmunoglobulinas policlonales que corresponde al 25%-30% de los casos³. Las crioglobulinas producen manifestaciones cutáneas y sistémicas que incluyen desde lesiones purpúricas y livedo reticularis, hasta necrosis severa y gangrena. Las crioglobulinas de tipo I están asociadas a enfermedades linfoproliferativas como el MM. En esta patología, predomina la hiperviscosidad en la patogénesis de la vasculitis de vaso pequeño, con menor relevancia del daño causado por complejos inmunes⁴. Las crioglobulinemias están causadas mayormente, al menos el 90%, por infección crónica causada por virus Hepatitis C, dentro del grupo de las crioglobulinemias mixtas, que corresponden a los tipos II y III. Sin embargo, existe una cantidad escasa de casos que son explicadas por inmunoglobulinas monoclonales, que habitualmente son de tipo IgM y mayoritariamente en contexto de Síndromes Linfoproliferativos de células B⁵. La relación entre MM y crioglobulinemia tipo I no ha sido descrita en nuestro medio por lo que se considera un caso novedoso. A continuación, se presenta el caso de una paciente con crioglobulinemia monoclonal tipo I, secundaria a un MM de tipo IgG kappa. La paciente dio su consentimiento informado para la presentación de este caso, el cual fue aprobado por el comité Ético Científico de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino que consulta por úlceras en pie izquierdo de 2 meses de evolución, asociado a lesiones purpúricas en ambas extremidades inferiores (Figura 1). Previo a su ingreso, presentó progresión de lesiones y úlceras principalmente en extremidad inferior izquierda. Se hospitaliza para estudio. La biopsia cutánea resultó compatible con vasculitis de vaso pequeño asociado a áreas de microtrombos. El estudio de patología autoinmune (Perfil ENA, ANA, ANCA, FR, Anticuerpos Anti-DNA, Anti-MPO, Anti-PR3, Anticoagulante lúpico, IgM/igG Anticardiolipinas, IgM/IgG Anti B2 glicoproteína 1 y Complemento C3-C4) resultó normal. Adicionalmente, se solicitó estudio de anticuerpos para virus Hepatitis (B y C) y VIH, que resultó

también negativo. La electroforesis de proteínas evidenció un pico monoclonal en la región gamma, y la inmunofijación mostró componente IgG kappa. El mielograma arrojó 27% de plasmocitos, con inmunofenotipo patológico y restricción de cadena kappa por citometría. El estudio de crioglobulinas resultó positivo con un criocrito de 17%, compatible con probable crioglobulinemia tipo I secundaria a MM. Inició tratamiento con dexametasona y Bortezomib, logrando una progresiva curación de lesiones en extremidades inferiores y una negativización del estudio de crioglobulinas. Luego de rehabilitación kinésica y cobertura de úlceras con injertos, la paciente fue dada de alta en buenas condiciones.

Discusión

La crioglobulinemia de tipo I se considera una enfermedad rara y potencialmente mortal. Es una condición caracterizada por el compromiso cutáneo grave (necrosis y úlceras) en casi la mitad de los pacientes que presentan esta patología. En trastornos linfoproliferativos, la crioglobulinemia tipo I rara vez se evidencia, pero puede ser responsable



Figura 1. Lesiones purpúricas en ambas extremidades inferiores de la paciente.

de daños graves en órganos como los riñones, el tracto gastrointestinal y en los sistemas nervioso, cardíaco y musculo-esquelético^{3,5}.

En comparación con las crioglobulinemias de tipo II y III, la de tipo I presenta una frecuencia más baja de glomerulonefritis, además de niveles elevados de crioglobulinas sérica (criocrito > 15%), asociado a púrpura palpable, acrocianosis, ulceración, necrosis, livedo reticularis y urticaria por frío^{5,9}. Se postula que la oclusión de pequeños vasos sanguíneos cutáneos por agregados de crioglobulinas pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la ulceración de la piel⁶. En nuestro paciente, el criocrito fue de 17% y se observó, efectivamente, la presencia de úlceras cutáneas.

El caso presentado en esta publicación corresponde a una forma poco frecuente de debut de mieloma múltiple. Debe tenerse en consideración la crioglobulinemia como etiología de vasculitis, especialmente en aquellos pacientes que presentan lesiones purpúricas asociadas a úlceras necróticas. Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen vasculitis asociadas a ANCA, poliangeitis microscópica, púrpura de Schonlein Henoch, coagulación intravascular diseminada y síndrome antifosfolípidos por mencionar algunos¹.

Desde el punto de vista de laboratorio, la detección de crioglobulinas en suero no está estandarizada internacionalmente. Esto implica prestar atención en las distintas etapas del ciclo del examen, principalmente en las etapas pre-analítica y analítica. En la primera etapa, es importante que la temperatura del tubo donde se recolecta la muestra no caiga bajo los 37°C en ningún momento. No lograr este requerimiento, es la causa más común de resultados falsos negativos en este punto. En la segunda etapa, no permitir la incubación del suero a 4°C por, al menos, 7 días y no resolubilizar el crioprecipitado a 37°C puede provocar resultados falsos negativos y falsos positivos, respectivamente⁷.

En la literatura se describe que el crioprecipitado, habitualmente, se observa en forma de flóculos y, en casos más raros, en forma gelatinosa de distintos grados. Cuando ocurre esto último, se denomina criogel, como fue observado en el suero de la paciente (Figura 2)⁷. La formación del crioprecipitado aparece durante las primeras 24 horas en el caso de crioglobulinemia de tipo I en comparación con la crioglobulinemia de tipo II o III, donde la precipitación tarda casi siete días⁷.

Para el estudio de las crioglobulinas están descritos métodos cualitativos y cuantitativos. El método cualitativo más frecuentemente usado es el de crioprecipitación, mientras que los métodos cuantitativos principalmente usados corresponden al criocrito, al contenido total de proteínas y a la concentración de inmunoglobulinas, siendo posible finalmente caracterizar las crioglobulinas del crioprecipitado por alguna técnica de inmunotipificación, siendo la inmunofijación, la más ampliamente usada^{7,8}.

Existen otros exámenes de laboratorio que pueden ser útiles para diferenciar los diversos tipos de crioglobulinemia. La de tipo I está asociada a niveles normales de complemento (C3, C4) así como a autoanticuerpos y factor reumatoideo (FR) negativos. De forma opuesta, las crioglobulinemias de tipo II y tipo III se caracterizan por niveles disminuidos del complemento, FR positivo y títulos de autoanticuerpos elevados⁸.

Para el diagnóstico de la vasculitis crioglobulinémica tipo I, las manifestaciones clínicas y los exámenes de laboratorio son suficientes. Los hallazgos histopatológicos son complementarios al diagnóstico, pero no son requeridos para la confirmación, dado que las vasculitis activas pueden

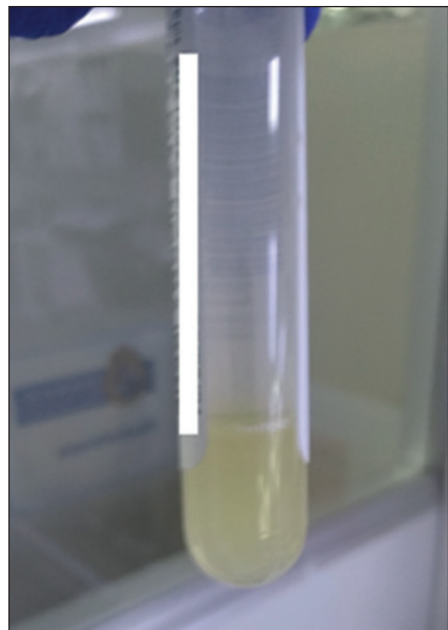


Figura 2. Muestra de suero de la paciente con aspecto de criogel.

no detectarse en la biopsia y/o las crioglobulinas pueden ser difíciles de identificar desde un punto de vista histopatológico⁹.

En la crioglobulinemia tipo I, el tratamiento se reserva para la enfermedad sintomática y se dirige contra la causa subyacente. En general, implica el uso de corticosteroides y agentes quimioterapéuticos. Cuando el cuadro es resistente a las terapias convencionales, se pueden usar tratamientos con anticuerpos monoclonales anti-linfocitos, bortezomib, talidomida o lenalidomida⁴.

En conclusión, la presentación de este caso clínico expande la literatura con respecto a los hallazgos clínicos y de laboratorio en la vasculitis crioglobulinémica de tipo I. El estudio de crioglobulinas debe realizarse en todos los pacientes que presentan lesiones purpúricas asociadas a úlceras necróticas. En caso de alta sospecha clínica, se sugiere repetir la prueba de crioglobulinas dada la alta tasa de falsos negativos que ocurren, debido a la falta de estandarización de la prueba. La búsqueda de gammopatías monoclonales está justificada en pacientes que presenten crioglobulinemia de tipo I. Cualquier retraso en el diagnóstico y el inicio de la terapia puede empeorar el daño de los órganos y poner en peligro la vida del paciente. Las estrategias terapéuticas en estos casos deben ser dirigidas a las enfermedades subyacentes, siendo esto, particularmente importante en trastornos hematológicos.

Referencias

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364 (11): 1046-60. doi: 10.1056/NEJMra1011442.
2. Smith D, Yong K. Multiple myeloma. *BMJ*. 2013; 346: f3863. doi: 10.1136/bmj.f3863.
3. 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 (4): 767-77. doi: 10.3109/10428194.2012.671481.
4. 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*. 2015; 54 (8): 946-50. doi: 10.1111/ijd.12232.
5. Solimando AG, Sportelli A, Troiano T, Demarinis L, Di Serio F, Ostuni A, et al. A multiple myeloma that progressed as type I cryoglobulinemia with skin ulcers and foot necrosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (39): e12355. doi: 10.1097/MD.00000000000012355.
6. Ninomiya S, Fukuno K, Kanemura N, Goto N, Kasa-hara S, Yamada T, et al. IgG type multiple myeloma and concurrent IgA type monoclonal gammopathy of undetermined significance complicated by necrotizing skin ulcers due to type I cryoglobulinemia. *J Clin Exp Hematop*. 2010; 50 (1): 71-4. doi: 10.3960/jslrt.50.71.
7. Chen YP, Cheng H, Rui HL, Dong HR. Cryoglobulinemic vasculitis and glomerulonephritis: concerns in clinical practice. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132 (14): 1723-32. doi: 10.1097/CM9.0000000000000325.
8. Mariscal-Rodríguez A, Villar Guimerans LM, López-Trascasa M, Hernández González M, Moga Naranjo E. En nombre del grupo de inmunquímica de la Sociedad Española de Inmunología. Guía de laboratorio para el diagnóstico de pacientes con síndrome crioglobulinémico. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2019; 219 (9): 505-13. doi: 10.1016/j.rce.2018.10.006.
9. Runge JS, Pearson TL, Keren DF, Gitlin SD, Campagnaro E, Lowe L, et al. Multiple myeloma presenting as cryoglobulinemic vasculitis. *JAAD Case Rep*. 2021; 11: 81-3. doi: 10.1016/j.jdcr.2021.03.026.