

LA PIEL DEL ARBOL (PALTA)



Foto A. Nice

HAGA SU DIAGNÓSTICO

PÚRPURA, SÍNDROME NEFRÓTICO Y LEVES SÍNTOMAS POLINEURÍTICOS

Dres. Miguel J. Maxit¹, Ricardo Paz²

Una mujer nacida en 1924, recibió atención médica en el HPC desde 1971 por obesidad, hipertensión arterial leve y diverticulitis colónica. En 1997 se le efectuó una cuadrantectomía mamaria derecha por un carcinoma ductal infiltrante (G₃ histológico, G₃ nuclear) siendo tratada ulteriormente con radioterapia y tamoxifeno.

En enero de 1998 consultó por mácula eritematosa en pantorrilla izquierda, que fue interpretada como una erisipela con lesión purpúrica residual. Acusaba deterioro general y leve inestabilidad para la marcha. Los análisis de laboratorio mostraron: hematocrito 39%, eritrosedimentación 70 mm/ hora, albúmina 3,30 gr/dl, γ globulina 0,68gr/dl, látex AR 1/320, crioglobulinas + (criocrito 4%); serología para hepatitis B y C negativa.

La enferma notó la aparición del fenómeno de Raynaud, edema en párpados y piernas, y púrpura en piernas, nalgas (fig. 1) y mamas. Coincidente con la aparición de los edemas, un análisis de orina reveló proteinuria 8,3 gr/l con sedimento patológico (abundantes



Figura 1. Lesiones purpúricas en pierna y nalga izquierda

hematíes, cilindros hialinos y granulados). Una proteinuria de 24 hs fue de 3 g. Apareció rápido deterioro de la función renal: urea 167 mg/dl, creatinina 1,75 mg/dl.

¿Cuál es su diagnóstico?

1. Servicio de Clínica Médica 2. Servicio de Patología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (B7602CBM) Mar del Plata, Argentina.

DIAGNÓSTICO

Crioglobulinemia esencial

Dos procedimientos diagnósticos fueron realizados.

Biopsia de riñón: crioglobulinemia mixta con glomerulonefritis mesangio capilar (fig. 1).

Biopsia de piel: pequeños vasos ocupados por trombos hialinos y gran dilatación de otros vasos pequeños, responsables del aspecto eritematoso de la lesión (fig. 2).

Ambas lesiones secundarias a cryoglobulinemia tipo II. (Clasificación de Brouet) (tabla 1).

La enferma fue tratada con corticoides, ciclofosfamida y diuréticos. La evolución de las úlceras en miembros inferiores fue rápida, y causante de un dolor particularmente severo. Lentamente experimentó una remisión del síndrome nefrótico y mejoró la función renal. Desarrolló síntomas leves de polineuritis en piernas. En mayo de 1999 la crioglobulina no fue ya dosable y no había proteínas en la orina.

En mayo de 2000 se reemplazó ciclofosfamida por azatioprina y en noviembre de ese año sufrió recaída humoral: test látex AR 1/80 y vestigios de crioglobulinas en el suero. En junio de 2001 la albuminuria fue de 9,4 g/24hs y pese al incremento de corticoides y azatioprina, la paciente sufrió un severo síndrome nefrótico e insuficiencia renal con la aparición de lesiones necróticas en piel.

El criocrito era 4%. Un dosaje de Beta 2 microglobulina fue de 10729 mg/ml (VR 500- 2000). En el proteinograma aparece una banda M con heterogeneído restringido en la γ lenta 0,76 (IgM 1390 mg/dl) y el test del látex llegó a ser positivo en diluciones de 1/2000.

Una biopsia de médula ósea mostró hiperplasia eritocida de la serie rojo. Volvió a recibir ciclofosfamida en pulsos IV, y corticoides. Padeció a fines de agosto de 2001 una neumonía bacteriana; se inició hemodiálisis con mejoría clínica y el 30 de agosto de ese año, mientras se le efectuaba una plasmoféresis, sufrió una crisis de broncoespasmo agudo seguido de signos de hemorragia pulmonar y falleció.

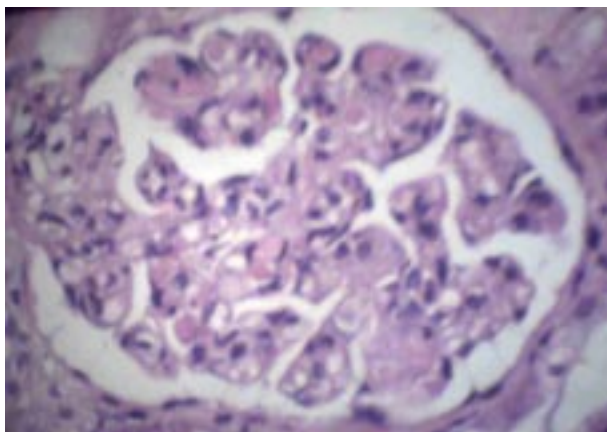


Figura 1. Glomerulonefritis mesangiocapilar

Tabla 1. Clasificación de Crioglobulinas de Brouet y colaboradores¹.

Tipo I	Inmunoglobulinas monoclonales aisladas No tienen actividad de factor reumatoideo Su título suele ser elevado Asociado con mieloma múltiple Origen esencial en 30%
Tipo II	Crioglobulinas con componente monoclonal (usualmente M) con actividad contra inmunoglobulinas policlonales, generalmente IgG Tiene actividad de Factor Reumatoideo Son características de un desorden llamado crioglobulinemia mixta esencial, considerado esencial en 70% de los casos
Tipo III	Inmunoglobulinas policlonales con actividad de Factor Reumatoideo Generalmente sus concentraciones son bajas y no producen síntomas Se encuentran en una variedad de enfermedades renales con compromiso glomerular, enfermedades autoinmunes, vasculitis y neoplasias, y en forma esencial en 57% de los casos.

La paciente padecía una crioglobulinemia mixta esencial con compromiso renal, cutáneo y neurítico.

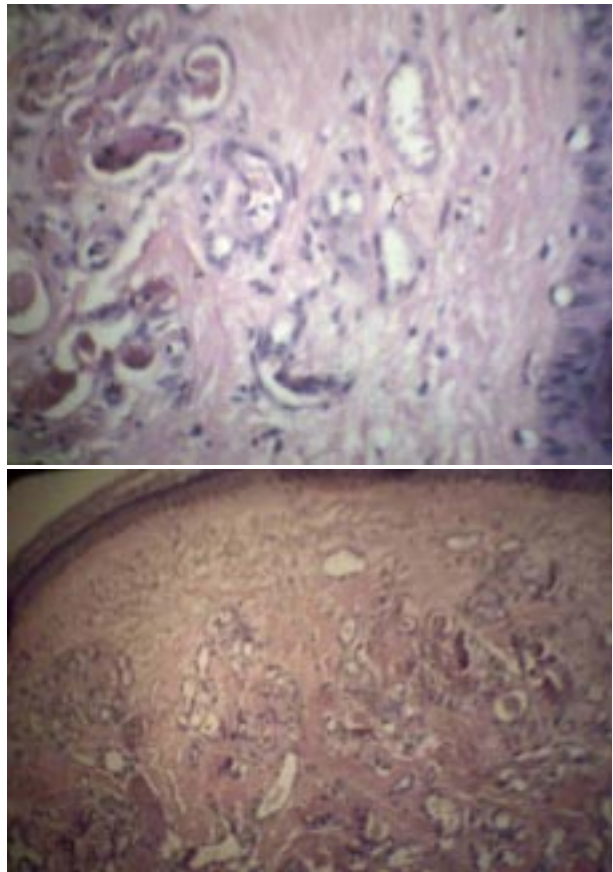


Figura 2. a) y b) pequeños vasos con trombos hialinos o dilatación responsable de la eritema

COMENTARIO

En 1933 Wintrobe y Buell^x describieron la precipitación por el frío de las proteínas anormales de un paciente con mieloma múltiple. El término crioglobulinas fue usado por primera vez por Lerner y Watson² en 1947 y Meltzer³ en la década del 60 describió el síndrome clínico de astenia, artralgias, púrpura y enfermedad renal en un contexto de vasculitis y/o precipitación de complejos inmunes. Brouet¹ en 1974 popularizó una clasificación de indudable utilidad clínica (tabla 1). Parece factible ubicar a la crioglobulinemia de nuestra enferma en el tipo II de esta clasificación; con un componente M que fue tomando con el tiempo un claro carácter monoclonal.

Después de estudios realizados en que se descartó la asociación con virus de la hepatitis B y C, y la falta de criterios clínicos y de laboratorio que sugirieran otra enfermedad responsable de la producción de la proteína anómala, se consideró que se trataba de una crioglobulinemia esencial. No se podía descartar la existencia de un criptolinfoma, que hubiera podido manifestarse clínicamente de haber la enferma sobrevivido a las complicaciones de la enfermedad. En estudios realizados con citometría de flujo, la incidencia de un trastorno linfoproliferativo afectando la médula ósea de pacientes con crioglobulinemia tipo II fue de 30-39%³, y la presencia de un componente monoclonal en el crioprecipitado de una crioglobulinemia tipo II indicaría que un pequeño clon de células B podría estar presente, aunque si este constituye un verdadero linfoma o sólo es pre-maligno puede aún ser debatible.

El cuadro clínico de nuestra paciente se manifestó principalmente por el compromiso cutáneo, renal, y en grado menor por la polineuritis y la hemorragia pulmonar final.

El compromiso cutáneo abarcó: un fenómeno de Reynaud; lesiones eritematosas, purpúricas y necróticas extremadamente dolorosas. La púrpura es el síntoma signo más frecuente (93 a 100% de crioglobulinemias tipo II). Estas manifestaciones cutáneas a nivel microscópico son explicadas por vasculitis, púrpuras no inflamatorias o trombosis hialinas no inflamatorias. Los hallazgos postinflamatorios incluyen necrosis, úlceras, tejido de granulación, secuelas pigmentarias y fibrosis.

A poco de aparecer las lesiones cutáneas se manifestó un síndrome nefrótico debido a una glomerulonefritis mesangio capilar. El compromiso renal se ve en 20-30% de las crioglobulinemias. La lesión renal que se observa más frecuentemente (80%) en la crioglobulinemia tipo II es la glomerulonefritis mesangio capilar. En general la evolución de un paciente está signada por complicaciones en otros órganos, infecciones y hemorragia más que por el compromiso renal.

El compromiso pulmonar en las crioglobulinemias es en general subclínico. Durante una sesión de plasmaferesis nuestra enferma sufre hemorragia pulmonar aguda y una coagulación intravascular diseminada. Otras complicaciones potenciales en pulmón incluyen bronquilitis obliterante con neumonía en organización y vasculitis pulmonar.

El tratamiento al que fue sometida la enferma, corticoides, citostáticos y plasmaferesis ha sido el tratamiento standard propuesto; aunque no se han efectuado hasta hace poco estudios randomizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. *Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. Am J Med* 1974;57:775
2. Dispenzeri A, Gorevic P. *Cryoglobulinemia. Hematology/Oncology Clinics of North America* 1999;13(6):1324



Calle de Puerto Rico. Misiones. Dr. Juan Carlos Gallero