

CARTA AL DIRECTOR

Crioglobulinemia de filiación incierta



Cryoglobulinemia uncertain affiliation

Sr. Director:

Las crioglobulinemias se caracterizan por la precipitación de inmunoglobulinas en suero a bajas temperaturas ($< 37^{\circ}\text{C}$). Dependiendo de la composición del precipitado se han descrito 3 tipos: tipo I o monoclonales que suponen entre el 10 y el 15%, y mixtas (tipos II y III) compuestas por una mezcla de complejos autoinmunes con un componente monoclonal, generalmente IgM κ con actividad de factor reumatoide (FR), y otra fracción policlonal^{1,2}. Las más frecuentes son las de tipo II, con un 50-60% de los diagnósticos y entre un 30-40% se corresponderían con el tipo III.

Para el diagnóstico de crioglobulinemia son tan importantes los datos clínicos como los del laboratorio. El aumento del valor del FR e inmunoglobulinas, la disminución de complemento, una serología VHC positiva o la aparición de infiltrado de linfocitos B en médula ósea², son algunos de los parámetros que pueden conducir al diagnóstico, sin olvidar que la precipitación de las inmunoglobulinas podría dar lugar a falsos negativos si las muestras no se mantienen a 37°C hasta la separación del suero.

Se describe un caso de crioglobulinemia de filiación incierta:

Mujer de 72 años que acude a atención primaria por debilidad, dolor articular en rodillas y orinas malolientes. El análisis rutinario no presentó resultados significativos salvo un aumento en la velocidad de sedimentación globular (VSG: 49 mm), y presencia de hemáties, leucocitos y bacterias en sedimento urinario. Tres semanas después acude a urgencias con fracaso renal agudo y encefalopatía severa. La anamnesis refleja un cuadro de hiporexia de un mes de evolución con pérdida de 10 kg de peso, disminución del ritmo diurético en los últimos 4 días, decaimiento y desorientación.

Del estudio bioquímico destacan valores de creatinina 4,4 mg/dl, proteínas 10,1 g/dl, calcio 10,6 mg/dl, ácido úrico 13 mg/dl, lactato deshidrogenasa (LDH) 642 UI/l, ASLO (anticuerpos antiestreptolisina O) 4.846 UI/l y FR 0,1 UI/l, además de valores de inmunoglobulinas IgG 3.434 mg/dl, IgA 1.729 mg/dl e IgM de 475 mg/dl. Los anticuerpos antinucleares (ANA) y anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) fueron

negativos. Urinocultivo negativo. Los parámetros serológicos descartaron infección por virus de la hepatitis B y C (VHC).

Ante la sospecha de un síndrome linfoproliferativo, se realizó una electroforesis capilar observando un proteinograma aberrante compuesto por múltiples picos. La inmunoelectroforesis capilar de zona (V8[®] capillary electrophoresis, Helena) presenta un pico policlonal IgA, un pico monoclonal IgG y un pico monoclonal IgM oculto y menos prominente (fig. 1). La muestra fue conservada a 4°C y transcurridas 24 h apareció un precipitado blanco invadiendo más del 40% del suero; lo que asociado al proteinograma y los valores bioquímicos citados, era compatible con crioglobulinemia mixta aunque asociada a síndrome linfoproliferativo.

El aspirado medular confirmó infiltración linfoplasmocítica del 20% e hiperviscosidad de 2,1 mPa. El servicio de hematología informó de síndrome linfoproliferativo sin filiar, siendo imposible completar el diagnóstico con un análisis de biopsia medular debido al mal estado de la paciente

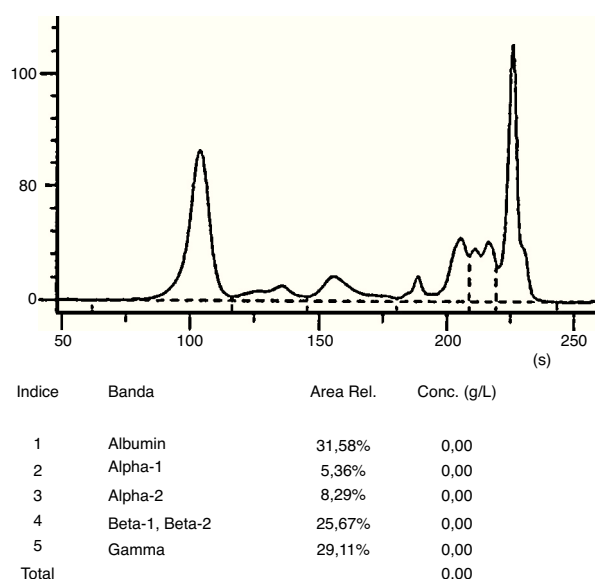


Figura 1 Electroforesis capilar de zona realizada al suero de la paciente en la que se observa un pico en apariencia monoclonal IgG que resultó (IgG+IgA), y en la fracción β_2 un pico monoclonal IgM.

que impidió realizar la extracción. Pese a ser sometida a plasmaféresis, la paciente falleció a los 7 días del ingreso.

Discusión

Existe correlación clínico-etiológica con la clasificación de las crioglobulinemias, el tipo I se relaciona con procesos linfoproliferativos como macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica³, y los tipos II y III están asociados con enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren y, especialmente, con infección por VHC en un 82%^{4,5}. Los casos sin asociación con enfermedad conocida (5-48%)^{4,6}, se conocen como crioglobulinemias mixtas esenciales.

La literatura recoge muy pocos casos de crioglobulinemia mixta sin infección por VHC⁴, aunque hay algunos como el publicado por Anis et al.⁶ en una mujer de 46 años en anuria y fallo renal, sin infección por VHC, con bajo nivel de complemento, criocrito del 6% de composición mixta, diagnosticada de glomerulonefritis crioglobulinémica por una biopsia renal y tratada con éxito mediante plasmaféresis, solumedrol y ciclofosfamida. Otro estudio realizado en Francia y multicéntrico, determinó que de 20 pacientes con manifestaciones renales y sin infección por VHC, el 50% presentaban crioglobulinemias mixtas⁷.

Lo inusual del caso que presentamos es el diagnóstico de crioglobulinemia mixta tipo II con un isotipo de inmunoglobulinas policlonal y un monoclonal IgM asociada a un síndrome linfoproliferativo y no a enfermedad autoinmune o infecciosa como cabría esperar. La afectación renal se manifestó por la presencia de orinas malolientes con urinocultivo negativo y disminución del ritmo de diuresis que acabó en fracaso renal agudo. La imposibilidad de realizar una biopsia medular y otras pruebas complementarias, dado el rápido y fatal desenlace de la paciente, impide facilitar un diagnóstico más preciso.

Bibliografía

1. Diéguez Junquera, García Montes MA. Crioglobulinas. Significado clínico y recomendaciones metodológicas. *Quim Clin.* 2001;20:446-9.
2. Arango A, Velásquez Franco CJ. Crioglobulinemias. *Rev Colomb Reumatol.* 2012;9:40-51.
3. Masumi Grau T. Crioglobulinemias. *Reumatología.* 2007;23:89-97.
4. Ramírez Huaranga MA, Ramos Rodríguez A, Bellido Pastrana D. Crioglobulinemia con acronecrosis no asociada a infección por hepatitis C: presentación de un caso. *Reumatol Clin.* 2012;8:84-6.
5. Sidharthan S, Kim CW, Murphy AA, Zhang X, Yang J, Lempicki RA, et al. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemic vasculitis induces differential gene expression in peripheral mononuclear cells. *Front Immunol.* 2014;5:2482513.
6. Anis S, Abbas K, Mubarak M, Ahmed E, Bhatti S, Muzaffar R. Vasculitis with renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia: Case report and mini-review. *World J Clin Cases.* 2014;2:160-6.
7. Maligno M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougenot B, et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infectio. *Medicine (Baltimore).* 2009;88:341-8.

Raquel Monferrer-Rodríguez^{a,*},
M. Victoria Domínguez-Márquez^b y Jesús Iborra-Millet^a

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario General de Castellón, Castellón de la Plana, Castellón, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario General de Castellón, Castellón de la Plana, Castellón, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rachfarma86@gmail.com
(R. Monferrer-Rodríguez).