

CRIOGLOBULINEMIA ESENCIAL

Informe de un caso

WILLARD MANRIQUE UGARTE
GRACIELA S. DE ALARCON
EDUARDO GOTUZZO H.

RESUMEN.— Se presenta el caso de un varón de 49 años con sintomatología úlcero-necrótica en zonas expuestas, claramente asociada al frío. El estudio inmuno-electroforético del suero y plasma, conservados a 37°C y de sus precipitados y sobrenadantes después de sometidos a 4°C, muestran presencia de crioglobulina en el precipitado constituida por doble paraproteína, tipo Ig G, con cadenas livianas tipo Kappa. En el precipitado del plasma se detectó la presencia de criofibrinógeno. Se ubica el caso dentro del grupo de crioglobulinemias, revisando conceptos actuales nosográficos y etiopatogénicos. Se enfatiza igualmente aspectos de manejo de este tipo de paciente.

SUMMARY.— The case of a 49 years old man with ulcer-necrotic lesions on areas of his body exposed to cold is presented. By immunoelectrophoretic studies of his plasma and serum kept at 37°C., and of the precipitate and supernatant at 4°C. it is concluded that this patient has a cryoglobulin. This cryoglobulin has shown to consist of two paraproteins, IgG type with kappalight chains. Cryofibrinogen has been detected in the precipitate as well. A clinical discussion is made emphasizing the nosographic, etiopathogenic and therapeutic implications of the case being published.

Introducción.— La existencia de proteínas séricas que precipitan al frío y la correlación entre la presencia de las mismas y algunos síntomas y signos datan de varias décadas (1,2).

La caracterización de las diferentes crioproteínas, la correlación de éstas con síndromes clínicos específicos es por el contrario hecho relativamente reciente (3,4,5,6). El conocimiento de estos síndromes permite al clínico orientarse hacia la búsqueda de patología asociada y a considerar la supresión de los factores personales y ambientales que favorecen la crioprecipi-

Agradecimiento

Los autores desean expresar su reconocimiento al doctor Humberto Aste Salazar, por la corroboración de los hallazgos presentados, mediante electroforesis en papel.

De los Departamentos de Patología y Laboratorio Clínico y de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Docente Base "Cayetano Heredia".

tación para una terapia adecuada y racional.

Es motivo del presente trabajo, presentar el caso de un paciente con crioglobulinemia esencial, enfatizando los aspectos pertinentes de las pruebas de laboratorio efectuadas para precisar el diagnóstico (7,8,9,10) y orientar su manejo a la luz de la información actual (11,12).

Reporte del Caso.— B.V.I. (Hospital General Base "Cayetano Heredia" HC N° 123690) de 49 años, natural y procedente de Lima, gasfitero, consulta a la Emergencia el 21 de julio de 1973; por presentar dolor, hiperpigmentación y lesiones costrosas en manos, pies, pabellones auriculares y rodillas. Aparentemente su enfermedad se inicia en julio de 1972 con dolor, hinchazón y enrojecimiento de manos, especialmente sobre las superficies articulares, notando a dicho nivel que la piel se abre dando paso a una secreción oscura. Es visto en otro hospital recibiendo vitamina B y antibiótico tópico sin experimentar mejoría. En noviembre de 1972 las heridas empiezan a cicatrizar espontáneamente y en diciembre sus manos estaban bien a excepción de la hiperpigmentación. Permaneció asintomático durante todo el verano, hasta el mes de abril de 1973 en que nota nuevamente la aparición del dolor de manos, pulpejos fríos, hinchazón periarticular y ulceraciones. Similares cambios ocurren en los dedos de los pies, pabellones auriculares y dorso de ambas rodillas. Acude nuevamente al hospital donde le prescriben similar tratamiento, que el paciente no cumple por falta de medios económicos. En estas circunstancias acude al Hospital General Base "Cayetano Heredia" admitiéndosele para su estudio. Antecedentes de importancia: TBC pulmonar, tratado por un año en 1961. Alcohol y Tabaco. Incapacitado para trabajar desde el inicio de la enfermedad actual por el dolor en manos.

Al examen físico se comprueba: Varón en DDA, REN, BEH, presenta lesiones úlcero-necróticas de los pabellones auriculares, dedos de manos, pies y dorso de ambas rodillas, alteraciones tróficas de piel y uñas (Figs. 1,2,3 y 4). Hay disminución del tejido celular subcutáneo pero la fuerza muscular está conservada. Articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas en manos, dolorosas a la presión. Resto del examen dentro de límites normales.

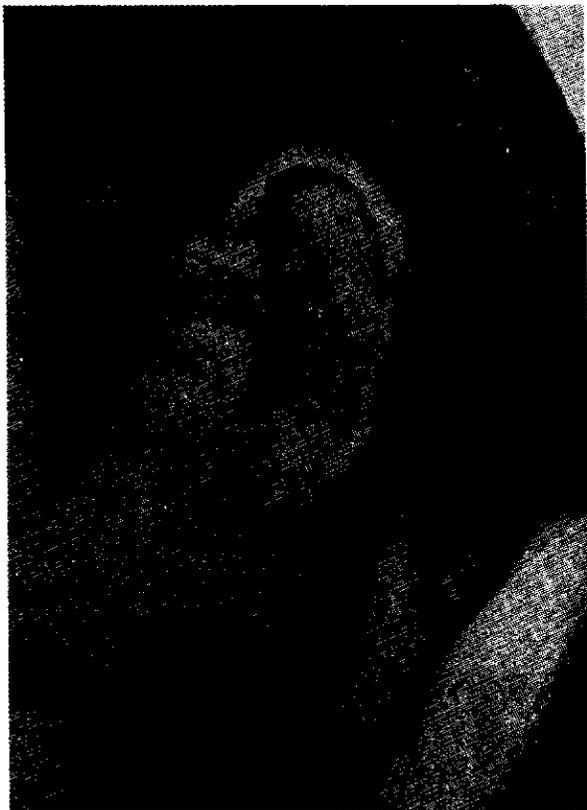


Fig. N° 1 B.V.I. (HGBCH N° 123690) mostrando lesiones necróticas del pabellón auricular izquierdo.

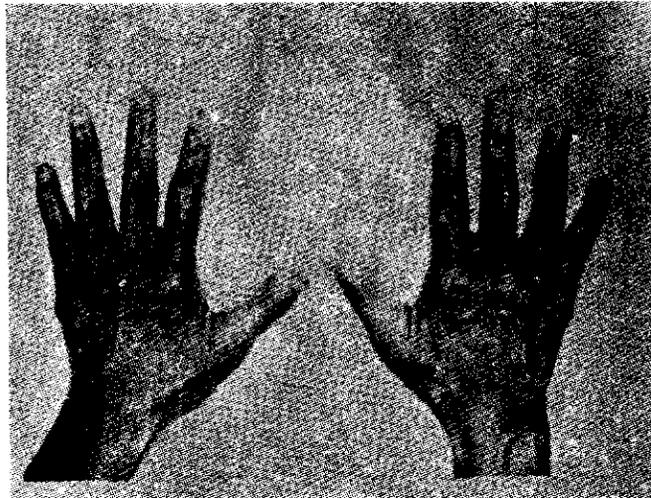


Fig. N° 2 B.V.I. (HGBCH N° 123690) mostrando lesiones tróficas, pigmentarias y necróticas en ambas manos.

Exámenes Auxiliares.— Hto 46^o/o. Leucocitos 5,200, diferencial normal. Orina normal. Serología negativa. Glucosa 78 mgr ^o/o. Creatinina 0.9 mgr. ^o/o. Depuración de Creatinina 70.19 ml/mn. Proteinuria 0.073 gr/24h. BT/BD: 0.5/0.25 mgr ^o/o. TGP 13, TGO 21 UI. Fosfatasa Alcalina 21 mU/ml. Colesterol Total 175 mgr ^o/o. BSP 1.5 ^o/o. Protrombina 21'' 78^o/o. BK en contenido gástrico (3x) negativo. Biopsia Hepática: normal. Látex: negativo. Fenómeno LE: negativo. Anticuerpos antinucleares: negativos. Rx: manos, cráneo, columna lumbo-sacra: normal. Rx. de tórax: TBC pulmonar en ambos vértices inactiva. Pruebas de función respiratoria: normales. PPD: positivo. Médula ósea: discreto aumento de células plasmáticas. Proteína de Bence Jones en orina: negativa.

EXAMENES ESPECIALES:

Proteína Totales (7):

Determinación de las proteínas totales en el suero conservado a 37^oC: 9.80 grs^o/o. Determinación de las proteínas en el sobrenadante del suero colocado a 4^oC durante 24 hs. y después de separar el precipitado: 7.40 grs^o/o. (Fig.5).

Criocrito (8):

Del suero y plasma colocados previamente a 4^oC durante 24 hs. Suero: 5.5 ^o/o. Plasma: 6.0 ^o/o.

Electroforesis (9):

El corrido electroforético del suero, plasma y precipitado en gel de agar mostró dos bandas densas de paraproteína en región beta y gamma₂ (Fig.6).

Inmunolectroforesis (10):

Suero Total (conservado a 37^oC): Con antisuero total humano, se obtiene línea de precipitación con doble curvatura correspondiendo por su ubicación a las dos bandas anormales obtenidas en electroforesis, ambas sobre la línea de precipitación de Ig G (Fig. 7).

Precipitado del suero: (conservado y lavado con solución salina a 4^oC): Se reproduce el arco anormal de doble curvatura con anti-IgG y suero anti-cadenas livianas tipo Kappa (Figs. 7 y 8).

El crioprecipitado fue negativo cuando se ensayó con suero anti-Beta₁ C, IgA e IgM.

Precipitado del plasma: (conservado y lavado con solución salina a 4^oC): Con suero anti-fibrinógeno se obtuvo un pequeño arco de precipitación en la región beta (Fig. 8).

Inmunolectroforesis de la orina: Utilizando sueros anti-cadenas livianas tipo Kappa y Lambda, no se obtuvo bandas de precipitación (Proteína de Bence Jones por IEF: negativa).

Conclusión del estudio Inmunolectroforético:

Los exámenes antes anotados, permiten concluir que el paciente es portador de una crioglobulina que se detecta en suero y plasma, tipo IgG, y criofibrinógeno en el precipitado del plasma.

La crioglobulina del suero está determinada por doble paraproteína tipo IgG con cadenas livianas tipo Kappa. El crioprecipitado no contiene complemento.



Fig. N° 3 B.V.I. (HGBCH N° 123690) mostrando lesiones tróficas, pigmentarias y ulcero-necróticas en zonas expuestas.

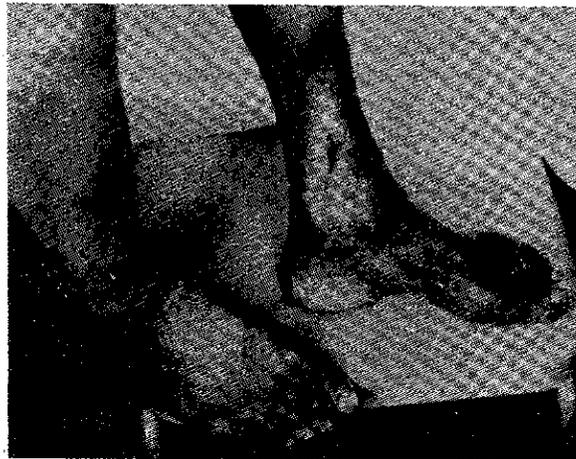


Fig. N° 4 B.V.I. (HGBCH N° 123690) mostrando lesión ulcero-necrótica en cara interna de pierna izquierda.

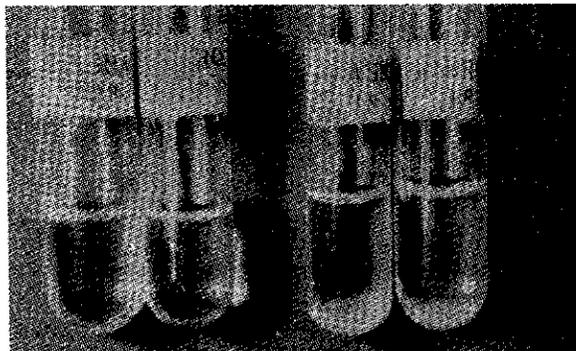


Fig. N° 5 Doble serie de tubos conteniendo plasma y suero del paciente. La primera se mantuvo a 37°C. La segunda serie muestra el precipitado, después de colocar las muestras a 4°C durante 24 hs.

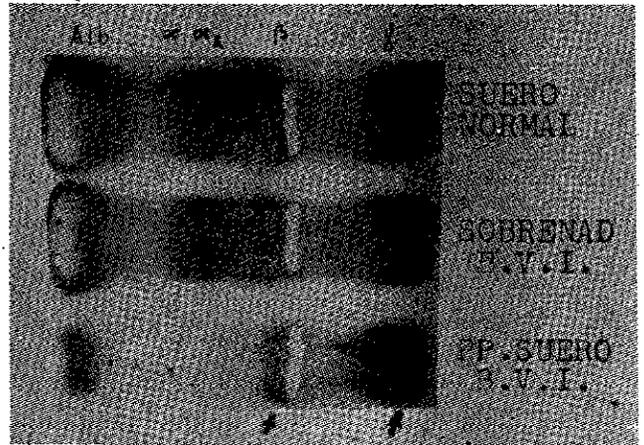


Fig. N° 6 Electroforesis en Gel de Agar, mostrando en el precipitado del suero (PP. Suero B.V.I.) dos bandas que migran en las regiones Beta y Gamma respectivamente.

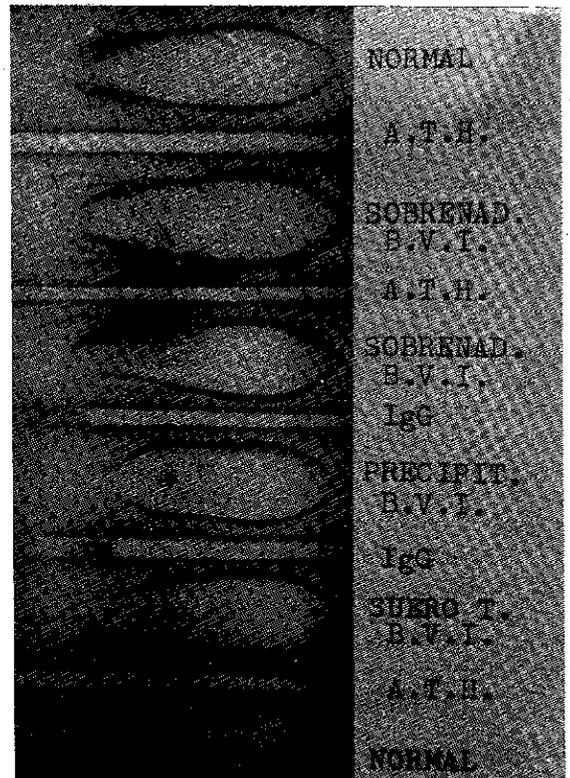


Fig. N° 7. Inmuno-electroforesis del suero total, sobrenadante y precipitado del suero del paciente, estudiados con suero antitotal humano (ATH) y suero ANTI-IgG mostrando en el precipitado del suero doble curvatura en un solo arco, correspondiendo éstas a las dos bandas observadas en la electroforesis del precipitado del suero.

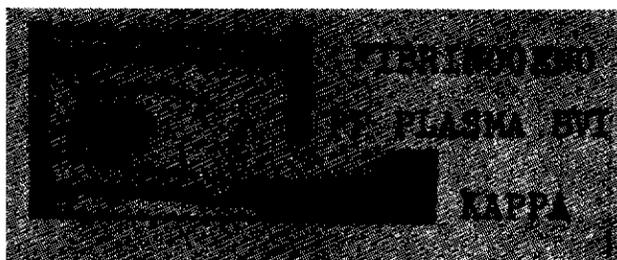


Fig. N° 8. Inmunolectroforesis del precipitado del plasma mostrando la presencia de fibrinogeno y la naturaleza de las cadenas livianas de la doble paraproteina en la región Beta y Gamma respectivamente, cuando fue enfrentado el precipitado con suero Anti-Fibrinogeno y Anti-Cadenas livianas tipo Kappa.

Discusión.— Para ubicar nosográficamente a este paciente, es preciso revisar brevemente algunos conceptos sobre criopatía y crioglobulinas.

El primer concepto (criopatías) se refiere a toda enfermedad condicionada o producida por el frío (12). Dentro de este marco se incluyen los siguientes grupos de entidades: CRIOGLOBULINEMIAS — CRIOFIBRINOGENEMIAS — ENFERMEDAD DE RAYNAUD — CRIOAGLUTININEMIAS. El término crioglobulinemia, se refiere a la presencia de una o varias inmunoglobulinas que característicamente precipitan en frío. Dentro de las crioglobulinemias se consideran dos grupos fundamentales, las formas de inmunoglobulina única o monoclonal y las formas mixtas o policlonales. Esta diferenciación no sólo tiene importancia desde el punto de vista de caracterización de la inmunoglobulina, sino también desde el punto de vista clínico, ya que la forma única o monoclonal corresponde a desórdenes mielo o linfo-proliferativos (Mieloma Múltiple-Waldeström — Linfomas) o a la forma esencial, en tanto que la forma mixta se asocia a variada y múltiple patología.

BIBLIOGRAFIA:

1. WINTROBE, M.M., BUELL, M.V.: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma; with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bull Hopkins Hosp.* 52:156, 1933.
2. LERNER, A.B.; WATSON, C.J.: Studies of Cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am. J. Med. Sci.*:214:410, 1947.
3. RITZMAN, S.E.; LEVIN, W.C.: Cryopaties: A review: Clasification; diagnostic and therapeutic considerations. *Arch. Int. Med.* 107: 754, 1961.
4. HANAUER, L. & CRISTIAN, C.L.: Studies of cryoproteins in systemic lupus erythematosus. *J.Clin. Invest.* 46:400, 1967.
5. BARNETT, E.V.; BLUESTONE, R.; CRACCHIOLO, A.; GOLBERG, L.S.; KANTOR, G.L. & McINTOSH, R.M.: Cryoglobulinemia and disease. *Ann.Int.Med.* 73:95, 1970.
6. MELTZER, M.; FRANKLIN, E.C.; ELIAS, K.; McCLUSKEY, R.T. & COOPER, N.: Cryoglobulinemia — A clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with Rheumatoid Factor Activity. *Ann. Int. Med.* 40:837, 1966.
7. GORNALL, A.G.; BARDAWILL, C.J.; DAVID, M.M.: Determination of serum proteins by means of biuret reaction. *J.Biol. Chem.* 177:751, 1949.
8. Mc KAY, I.R., et al.: Cryo—and Macro-globulinemia: Electrophoretic, ultracentrifugal, and clinical studies. *Amer. J. Med.* 20: 564, 1956.
9. WILLIAMS, F.G. AND NIXON, M.C.: Principles and instrumentation of electrophoresis. En Sunderman, F.W. & Sunderman, F.W.Jr., *Serum proteins and the Dysproteinemias.* Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1964.
10. GRABAR, P. & WILLIAMS, C.A.: Méthode immunoelectrophorétique d'analyse de mélanges des substances antigéniques. *Biochim. et Biophys. Acta.* 17:67, 1955.
11. SAHA, A.; EDWARDS, M.A.; SARGENT, A.U.; ROSE, B.: Mechanisms of cryoprecipitation. I. Characteristics of human cryoglobulin. *Immunochemistry* 5:341, 1968.
12. MOROX, L. & ROSE, B.: The Cryopaties. In: *Immunological diseases.* Max Samter Ed. pages 459—482, Little, Brown and Co. Boston, 1971.
13. GELL, P.G.H., COOBS, R.R.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En: *Clinical aspects of Immunology.* pag. 575. Blackwell Scientific Publications, 2ª ed. 1968.

Desde el punto de vista sintomático, la primera monoclonal se caracteriza por lesiones cutáneas y/o. vásculo-cutáneas con o sin compromiso trombo hemorrágico de órganos profundos, siendo el factor principal que condiciona las lesiones el de crioprecipitación. La forma mixta por el contrario, da sintomatología de tipo enfermedad de complejo inmune o reacción inmunológica tipo III (Ag-Ac-C) (13) siendo el factor principal condicionante de la sintomatología justamente éste: el depósito de complejos inmunes a nivel del endotelio vascular, tanto en piel como en órganos profundos. Invirtiendo un tanto los conceptos se piensa que la presencia de crioglobulina de tipo mixto, no es sino una de las muchas formas clínicas que caracteriza a la enfermedad de complejo inmune (5).

Volviendo al caso presentado, es fácil comprender que corresponde al primer grupo de crioglobulinemias o forma monoclonal. No habiéndose podido demostrar patología asociada del tipo que se describe en las formas monoclonales, este caso ha sido catalogado de crioglobulinemia esencial. Evidentemente sólo el seguimiento a largo plazo nos dirá si esto es así, ya que no se puede descartar que la crioglobulinemia sea la única manifestación de la proliferación anormal de una cepa de células plasmáticas y que eventualmente se detecte las características tumorales de éstas. La presencia simultánea de criofibrinógeno, aún cuando sólo en cantidades menores es incuestionable y el rol etiopatogénico del mismo no puede descartarse.

Desde el punto de vista terapéutico únicamente se ha podido recurrir al cambio de clima, no habiéndose usado un inmunosupresor en vista de las características de la médula ósea. Sin embargo, si la sintomatología empeorase, a pesar del cambio de clima, habría que considerar a este tipo de terapia (12).