

AFECTACIÓN CUTÁNEA Y
NEUROLÓGICA EN PACIENTE
CON
INFECCIÓN POR VHC

SESIÓN INTERHOSPITALARIA DE
ENFERMEDADES AUTOINMUNES
ENERO 2011

CASO CLÍNICO

Varón de 46 años:

- **EN AGOSTO DE 2008** CONSULTA POR APARICIÓN DE LESIONES CUTÁNEAS EN MMII.

ANALÍTICAMENTE :

- Transaminasas normales. Estudio Inmunológico.
- **Crioglobulinemia mixta tipo II. Criocrito 11.67%.**
- FR 385 (0-15)
- **Serología de VHC POSITIVA.** Serología VHB y VIH negativas.
- **CV: 1.310.000 copias Log: 6.12 .**
- Genotipo 1B.
- Fibroscan: F0-F1.
- **Biopsia cutánea: vasculitis leucitoclástica.**

Vasculitis Crioglobulinémica con
afectación cutánea en paciente con
infección por VHC

CASO CLÍNICO

❖ EN JULIO DE 2009

Se inicia tratamiento con PEG INF alfa 2b (100 mcg /semana) y Rivabirina (1000 mg/día) con respuesta viral precoz parcial.

Negativización de la carga viral a los 6 meses de tratamiento con transaminasas normales.

➤ **Efectos adversos**: cuadros pseudogripales, anemia y leucopenia leve.

La idea inicial era mantener el tratamiento durante 48 semanas.

CASO CLÍNICO

	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	Viremia VHC	Hb (g/dl)	Leucocitos (cel/ml)
BASAL	29	36	1.310.000	14	4900
Mes + 1	28	42	167000	10.3	3380
Mes + 2				11.2	2820
Mes +3	18	20	5670	11.4	2950
Mes +4				10.7	3220
Mes +5				10.4	3100
Mes +6	31	35	NEGATIVA	11.5	5650

Evolución Analítica durante el tratamiento antiviral

CASO CLÍNICO

- **ENERO DE 2010** comienza con
- ✓ LESIONES DE ASPECTO PURPÚRICO en MMII confluentes que han evolucionado a placas excavadas.
- ✓ HIPOESTESIA en ambos pies simétrica con sensación de acorchamiento y anestesia de las plantas. En las manos mínima hipoestesia distal.
- ✓ Fenómeno de Raynaud espontáneo y livedo reticularis en tronco.
- ✓ Claudicación Intermitente de reciente aparición.

CASO CLÍNICO

□ EXPLORACIÓN FÍSICA:

Livedo reticularis en el tronco. Raynaud casi espontáneo en manos.

Lesiones maculares levemente sobreelevadas, rojizas de bordes irregulares algunas de ellas excavadas con fondo de aspecto necrótico.

Disminución de la sensibilidad táctil, propioceptiva y vibratoria de forma simétrica hasta la mitad de los MMII. Disminución de la fuerza 4/5 distal en MMII. ROT pedios disminuídos. Dificultad para la marcha.

Pulsos pedios ausentes.

CASO CLÍNICO

Lesiones cutáneas pretratamiento. Febrero 2010



CASO CLÍNICO

Lesiones cutáneas pretratamiento



Raynaud pretratamiento



CASO CLÍNICO

□ EXPLORACIÓN FÍSICA:

Livedo reticularis en el tronco. Raynaud casi espontáneo en manos.

Lesiones maculares levemente sobreelevadas, rojizas de bordes irregulares algunas de ellas excavadas con fondo de aspecto necrótico.

Disminución de la sensibilidad táctil, propioceptiva y vibratoria de forma simétrica hasta la mitad de los MMII. Disminución de la fuerza 4/5 distal en MMII. ROT pedios disminuídos. Dificultad para la marcha.

Pulsos pedios ausentes.

CASO CLÍNICO

➤ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS :

-- 4930 leucocitos 9.9 gr de Hb 336000 plaquetas.

-- Urea 37 Cr 0.8 GPT 43 (N< 40) GGT 59 (N<50).

-- Inmunoglobulinas normales. Inmunofijación: **PICO MONOCLONAL IgM Kappa.**

-- **CRIOGLOBULINAS positivas tipo II. CRIOCRITO 8%.**

-- **FR 228** (N<5) C3 107 (75-140) **C4 3.32** (10-34).

-- OE: normal. Proteinuria orina 24 horas negativa.

CASO CLÍNICO

➤ PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

-- ECG: ritmo sinusal. Rx de Tórax: sin alteraciones.

-- EMG: **Polineuropatía sensitivo motora axonal y desmilitinante de grado severo en MMII.**

-- EMG (mes previo): Polineuropatía de predominio sensitivo y axonal.

-- BIOPSIA CUTÁNEA: compatible con **vasculitis crioglobulinémica mixta.** Depósitos subendoteliales son positivos para IgG, IgM y C3 en el interior de los vasos.

-- Valoración por Cirugía Vasculat: Curvas femorales, poplíteas, tibiales anteriores, posteriores y peroneas trifásicas. No placas de ateroma.

-- Se desestima realización de Biopsia del Nervio sural.

CASO CLÍNICO

❖ ¿ ES LA SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA ATRIBUÍBLE A VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA O PUEDE HABER UN COMPONENTE DE TOXICIDAD FARMACOLÓGICA POR INTERFERON ?

- El INF puede provocar disestesias en hasta 20% de los pacientes.
- Aparece habitualmente al inicio de la toma del fármaco.
- Descritos cuadros de Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica/Aguda inmunomediada.
- La afectación neurológica por vasculitis crioglobulinémica suele ser axonal pura aunque hay descritos casos de desmielinizante.

CASO CLÍNICO

❖ ¿ PUEDE ATRIBUIRSE LA CLÍNICA NEUROLÓGICA A LA INFECCIÓN POR VHC ?

- Muy pocos casos descritos en la literatura.
- 2 series de 4 ó 5 enfermos que pueden presentar polineuropatía y mononeuritis múltiple.
- Todos ellos con carga viral detectable.
- Algunos de ellos no especifican las crioglobulinas y en otros refieren FR elevado.
- En dos casos vasculitis perineural.

CASO CLÍNICO

➤ 10º DIA DE INGRESO:

SE INICIA PLASMAFÉRESIS con reposición de Albúmina y ESTEROIDES

Al finalizar la técnica **PÉRDIDA DE FUERZA y SENSIBILIDAD EN MANO DERECHA** con afectación del nervio radial y mediano. **A las pocas horas PERDIDA DE FUERZA de la MANO IZDA** con afectación del territorio radial y mediano.

RAYNAUD DOLOROSO en esa misma mano.

Coincide con hipotensión e hipocalcemia (calcio iónico 0.99 mmol/litro). No se resuelve a pesar de reposición volumétrica y calcio endovenoso.

❑ **EMG URGENTE: MONONEURITIS MÚLTIPLE.**

CASO CLÍNICO

¿ CRISIS VASCULÍTICA DESENCADENADA POR RECAMBIO

PLASMÁTICO/Albúmina A TEMPERATURA AMBIENTE ?

CASO CLÍNICO

- Se administran dos ciclos más esta vez con plasma caliente sin nuevos efectos adversos pero con

¡¡ PROGRESIÓN DE LA NEUROPATÍA !!

Pérdida de Fuerza en el pie derecho con afectación del territorio del Nervio sural.



Edvard Munch. El Grito, 1893
Oslo, Nasjonalgallerier.



Pablo Picasso. Mujer llorando. 1937
Londres, Tate Gallery

CASO CLÍNICO

➤ **14 DIA DE INGRESO.** Se inicia tratamiento con RITUXIMAB.

Se retira INF por leucopenia (2600) y RIV por anemia (8 gr)

❖ ¿ Se debería haber mantenido el tratamiento antiviral ?

- El rituximab puede producir neutropenia en +/- 4%.
- Con cifras de neutrófilos totales entre 500-1500 se recomiendan controles periódicos.
- Con cifras de neutrófilos < 500 precaución.
- No hay contraindicaciones absolutas para su uso.
- En los diversos artículos no mezclan los dos fármacos para evitar suma de efectos tóxicos.

CASO CLÍNICO

➤ ¿POR QUÉ SE PRODUCE CLÍNICA DE VASCULITIS EN PACIENTES CON APARENTE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA ?

CARGA VIRAL VHC 17.8 UI/ml (INDETECTABLE cuando comenzó la clínica)

- Persistencia de RNA viral en Monocitos, linfocitos y macrófagos.
- Proliferación clonal perpetuada de Linfocitos B de forma autónoma tras el estímulo inicial por el VHC.
- 2 estudios que describen 4 y 8 casos respectivamente. El último de ellos con 3 casos de linfoma linfoplasmocitario en Biopsia de médula ósea.

CASO CLÍNICO

En nuestro caso se realizó:

- ✓ CT Cervicotoracoabdominopélvico: NORMAL.
- ✓ Biopsia de Médula Ósea: No infiltración linfomatosa.
- ✓ Citometría de flujo: Síndrome linfoproliferativo clonal maduro de estirpe B no filiable por citometría de flujo.

CASO CLÍNICO

- **A las dos semanas** de la primera infusión de RITUXIMAB MEJORÍA PROGRESIVA de la clínica neurológica e inicio de Rehabilitación Motora. MEJORÍA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS.
- **A las 4 semanas** persiste mejoría progresiva, con desaparición del Raynaud y de la livedo reticulares. Desaparición de la clínica de Claudicación intermitente.
- A los 3 meses deambula con ayuda de una muleta. Persiste pérdida de Fuerza y sensibilidad en territorio de Pedio izdo.

CASO CLÍNICO

A LOS 3 MESES DE LA ADMINISTRACIÓN DE RITUXIMAB



CASO CLÍNICO

EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL

	CV (UI/ml)	CV (Log)
PRETTO	17.8	1.25
3 MESES	1.560.000	6.19
5 MESES	18.200.000	7.26
8 MESES	1.660.000	6.22
9 MESES	1.380.000	6.14

CASO CLÍNICO

EVOLUCIÓN ANALÍTICA

	FR	C4	Crioglo	Criocr	GOT	GPT
Pretto	228	3.32	+	8%	N	43
1 mes	58	N	+	2%	48	74
3 mes	43	N	+	1.82%	40	59
5 mes	29	N	+	1.43%	N	44
7 mes	68	6.71	+	2.01%	N	N
8 mes	113	5.01	+	4.62	N	42
9 mes	204	3.95	+	3.95	40	78

NUEVO BROTE CLÍNICO



CASO CLÍNICO

EVOLUCIÓN CLÍNICA

A los 9 meses comienza con PARESTESIAS Y DISESTESIAS en MMII, ASTENIA intensa e incapacitante junto con “Sensación de Pesadez en MMII”

Se reinicia Rituximab con EXCELENTE RESPUESTA en el tercer ciclo.

¿ QUÉ HACER AHORA ?



