

# VII Reunión Nacional de Actualización en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas para Residentes

## CUANDO SOSPECHAR UNA CRIOGLOBULINEMIA?



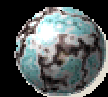
*Soledad Retamozo  
Laboratorio Josep Font de Enfermedades Autoinmunes, IDIBAPS  
Hospital Clínic, Barcelona*

# ***DEFINICIONES***



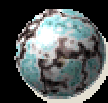
## **Crioglobulina**

Globulina que precipita cuando el suero se incuba a una temperatura  $< 37^{\circ}\text{C}$ .



## **Crioglobulinemia**

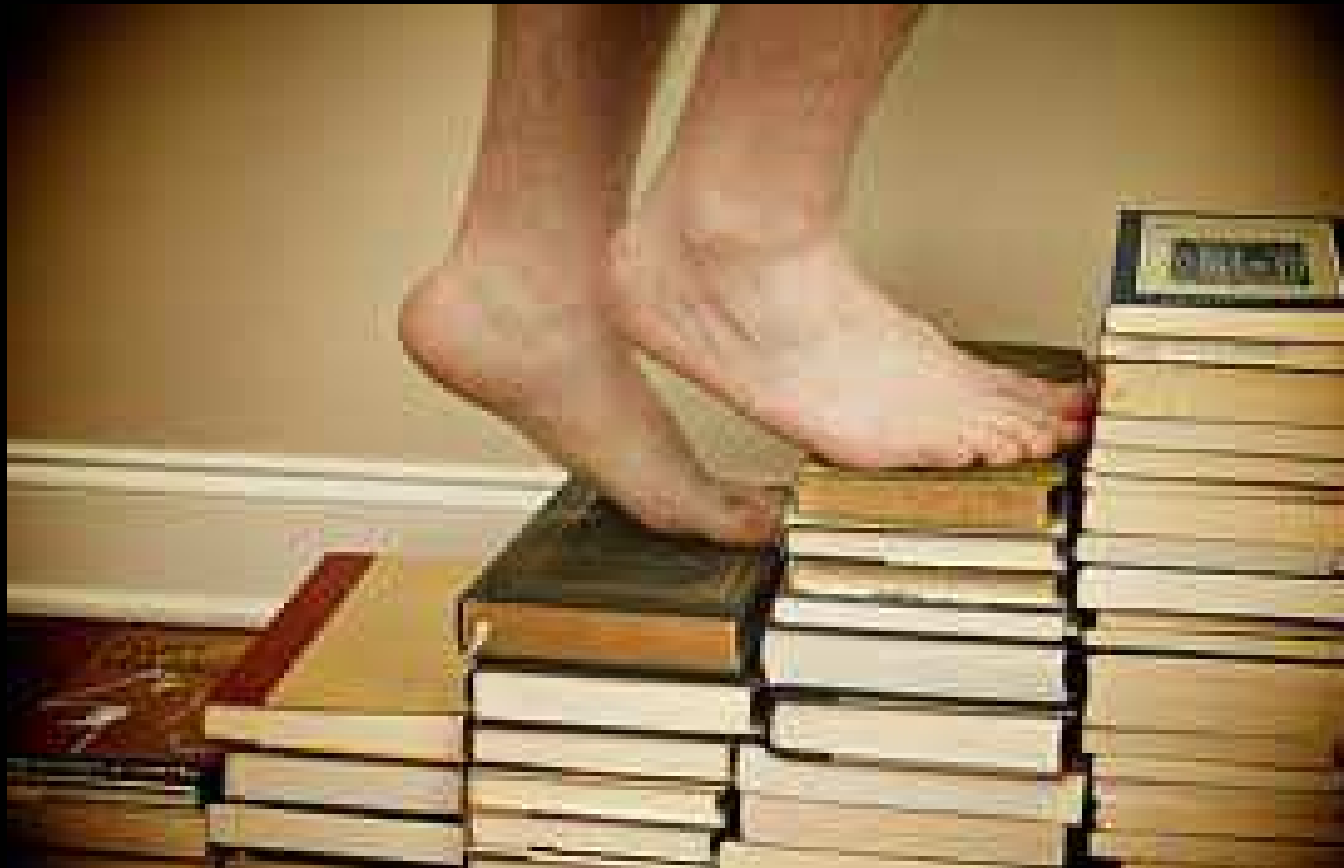
Existencia de crioglobulinas circulantes.



## **Síndrome crioglobulinémico**

Manifestaciones clínicas relacionadas con la presencia de crioglobulinemia (VASCULITIS).

# EVOLUCION HISTÓRICA DE LA CRIOGLOBULINEMIA



# EVOLUCION HISTÓRICA DE LA CRIOGLOBULINEMIA

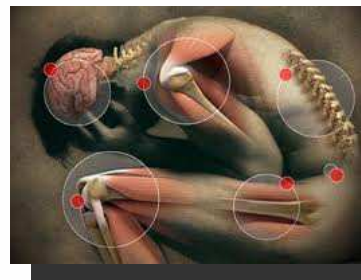
1933: Se postula la naturaleza patológica de las crioglobulinas en un paciente con mieloma múltiple.

1947: Se introduce el término de CRIOGLOBULINA.

1966: MELTZER describe la enfermedad crioglobulinémica en 29 pacientes con crioglobulinas y define la tríada clásica de:



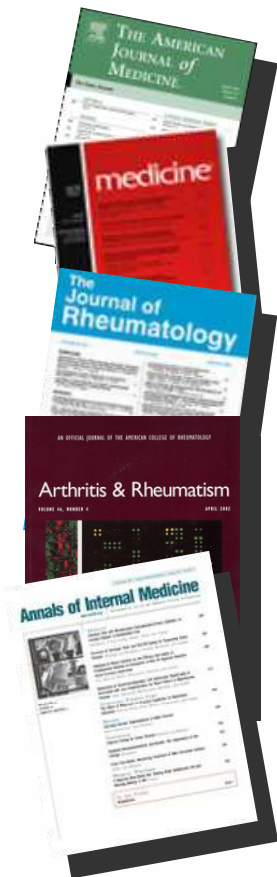
**PÚRPURA**



**ARTRALGIAS**



**DEBILIDAD**





## Seminar

### The cryoglobulinaemias

Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid, Xavier Bosch

Lancet 2012; 379: 348-60

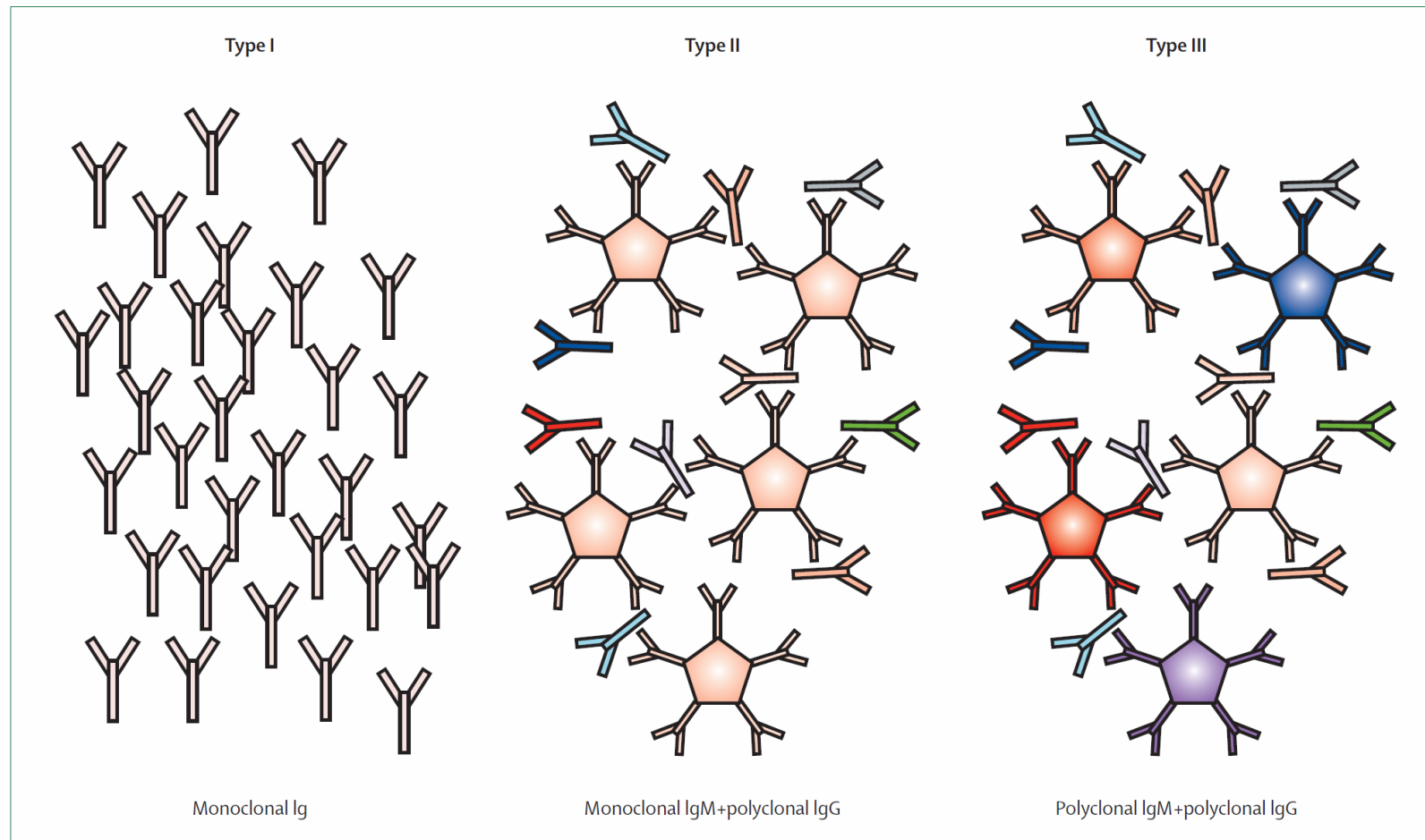


Figure 1: Classification of cryoglobulinaemia<sup>5</sup>



# W The cryoglobulinaemias

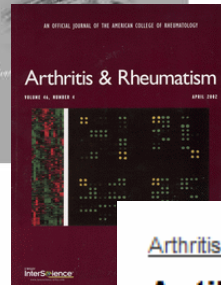
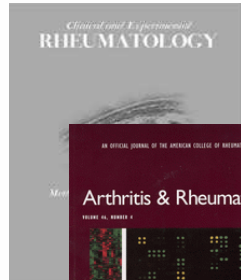
Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid, Xavier Bosch

Lancet 2012; 379: 348-60

## PRINCIPALES CAUSAS ASOCIADAS A LA CRIOGLOBULINEMIA DESDE 1990

|                          | Etiologías más frecuentes | Etiologías menos frecuentes                                     | Etiologías infrecuentes                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones              | Virus de la hepatitis C   | Virus de la inmunodeficiencia humana<br>Virus de la hepatitis B | Streptococcus sp, Brucella sp, Coxiella sp<br>Klebsiella sp, Leishmania sp, Chlamydia sp<br>Mycobacterium tuberculosis<br>Lepra<br>Virus de la hepatitis A<br>Citomegalovirus, Parvovirus B-19<br>Virus <u>Chikungunya</u><br>Virus Epstein-Barr, Hantavirus<br>Plasmodium, Amebiasis<br>Toxoplasmosis |
| Enfermedades autoinmunes | Síndrome de Sjögren       | Lupus eritematoso sistémico<br>Artritis reumatoidea             | Esclerosis sistémica, Síndrome antifosfolípido<br>Miopatías inflamatorias<br>Enfermedad de Still del adulto<br>Poliarteritis nodosa<br>Arteritis de células gigantes, Arteritis de Takayasu<br>Vasculitis asociada a ANCA<br>Hepatitis autoinmune                                                      |
| Cancer                   | Linfoma de células B      | Mieloma múltiple<br>Macroglobulinemia de Waldenstrom            | Linfoma Hodgkin, Leucemia linfocítica crónica<br>Leucemia mieloide crónica, Mielodisplasia<br>Carcinoma hepatocelular<br>Cáncer de tiroides papilar<br>Adenocarcinoma pulmonar<br>Carcinoma de células renales<br>Carcinoma nasofaríngeo                                                               |
| Otras causas             | -                         | Cirrosis alcohólica                                             | Cotrimoxazol*, Interferon-α*, Cocaína*<br>Contraste radiológico endovenoso *<br>Vacuna para H. influenza, Vacuna de la hepatitis B<br>Bacile Calmette-Guerin intravesical<br>Enfermedad Moya Moya<br>Endocarditis, Sabañones                                                                           |

# EVOLUCION HISTÓRICA DE LA CRIOLOBULINEMIA



## 1991

Clin Exp Rheumatol. 1991 Jan-Feb;9(1):96-7.

### **Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus (HCV) infection.**

Bambara LM, Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, Pacor ML.

Arthritis Rheum. 1991 Dec;34(12):1606-10.

### **Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia.**

Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Moretti A, Marzo E, Fosella PV, Pasero G, Bombardieri S.

Rheumatology Unit, University of Pisa, Italy.

- La crioglobulinemia tipo II y III (90 y 70% respectivamente) es la más frecuentemente asociada al VHC.
- Entre el 30-50% de los pacientes con infección por VHC tienen crioglobulinas.



## Seminar

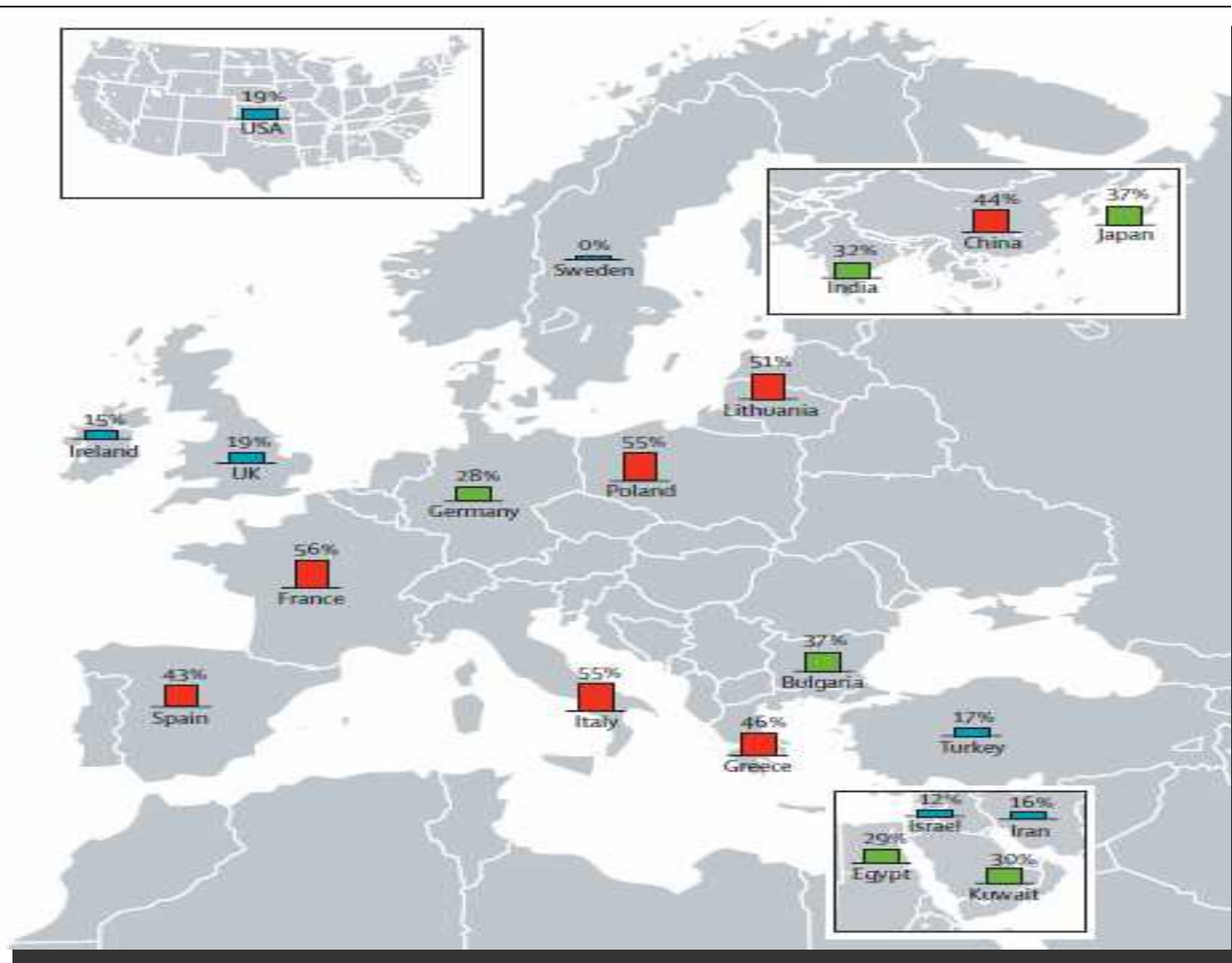
### The cryoglobulinaemias

Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid, Xavier Bosch

*Lancet* 2012; 379: 348–60

# PREVALENCIA

## PREVALENCIA DE LA CRIOGLOBULINEMIA EN PACIENTES CON INFECCION CRONICA POR VHC



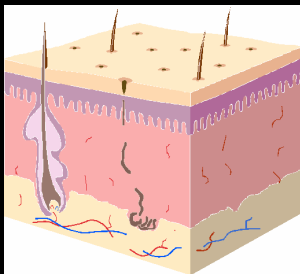
# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

## *Afectación general*

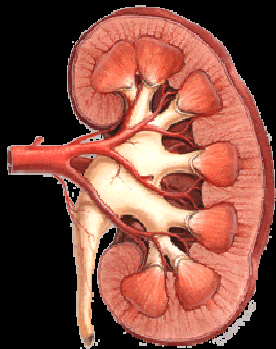
- Fiebre
- Astenia
- Artralgias
- Artritis
- Mialgias

## *Afectación vasculítica*

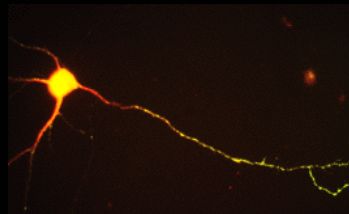
*Piel*



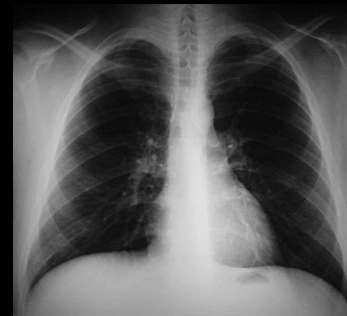
*Riñón*



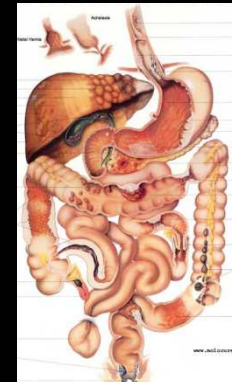
*Sist. nervioso*



*Pulmón*



*Digestivo*



# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

## *Afectación general*

- Astenia
- Artralgias
- Artritis
- Mialgia
- Fiebre

## *Afectación vasculítica grave*

**Ulceras/isquemia**



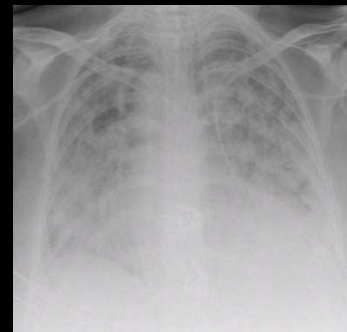
**Insuf renal**



**SNC**



**Hemorragia  
pulmonar**



**Isquemia  
intestinal**



# MANIFESTACIONES CUTANEAS DE LA CRIOGLOBULINEMIA



**PURPURA EN MIEMBROS INFERIORES**



**PURPURA ATIPICA**

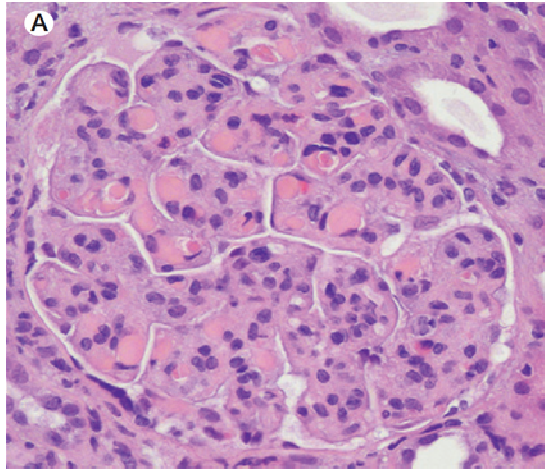


**ULCERAS CUTANEAS**



**NECROSIS DIGITAL**

# **VASCULITIS CRIOGLOBULINEMICA SISTÉMICA**



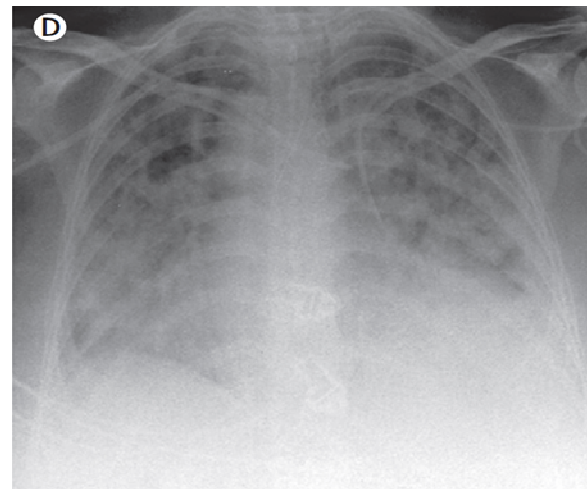
**GN MEMBRANOPROLIFERATIVA ASOCIADA  
A CRIOGLOBULINEMIA POR VHC**



**MULTINEURITIS (PARÁLISIS RADIAL Y CUBITAL)**



**ISQUEMIA INTESTINAL  
(EDEMA DIFUSO DE LA PARED INTESTINAL)**



**HEMORRAGIA ALVEOLAR**

# APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

- 1. SOSPECHA CLÍNICA**
- 2. CRITERIOS CLASIFICATORIOS**

# APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

**1. SOSPECHA CLÍNICA**

**2. CRITERIOS CLASIFICATORIOS**



## Seminar

### The cryoglobulinaemias

Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid, Xavier Bosch

*Lancet* 2012; 379: 348–60

## **RED FLAGS CLÍNICOS, ANALÍTICOS E HISTOPATOLÓGICOS A CONSIDERAR CUANDO LA CRIOGLOBULINEMIA ES ALTAMENTE PROBABLE**



**AL MENOS CUANDO DOS CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES SUBCONJUNTOS ESTÁN  
PRESENTES**

---



## Seminar

### The cryoglobulinaemias

Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid, Xavier Bosch

*Lancet* 2012; 379: 348–60



## RED FLAGS CLÍNICOS

- ❖ Purpura cutánea en adultos
- ❖ Úlceras cutáneas necróticas
- ❖ Glomerulonefritis
- ❖ Neuropatía periférica
- ❖ Artritis no erosiva
- ❖ Isquemia acral
- ❖ Acrocianosis inducida por el frío
- ❖ Fenómeno de Raynaud



## Seminar

### The cryoglobulinaemias

Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid, Xavier Bosch

*Lancet* 2012; 379: 348–60



## RED FLAGS ANALITICOS

- ❖ **Gammapatia monoclonal, especialmente del isotipo Ig M o con hiperviscosidad.**
- ❖ **Niveles séricos bajos del complemento (especialmente el C4).**
- ❖ **Títulos elevados de factor reumatoide inexplicables.**
- ❖ **Pseudotrombocitosis.**
- ❖ **Formación del fenómeno de rouleaux.**



## Seminar

### The cryoglobulinaemias

Manuel Ramos-Casals, John H Stone, Maria C Cid, Xavier Bosch

*Lancet* 2012; 379: 348–60



## RED FLAGS HISTOPATOLÓGICOS

- ❖ Vasculitis leucocitoclástica en adultos.
- ❖ Glomerulonefritis membranoproliferativa.
- ❖ Trombos hialinos en los capilares en el contexto de GN o de vasculitis de pequeños vasos.
- ❖ Vasculitis endoneural.
- ❖ Vasculitis necrotizante sistémica no clasificada que compromete los vasos de pequeño tamaño.

# APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

1. SOSPECHA CLÍNICA
2. **CRITERIOS CLASIFICATORIOS**

# CRITERIOS CLASIFICATORIOS PRELIMINARES DE LA CRIOGLOBULINEMIA



*Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1183–1190.



## Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis

S De Vita,<sup>1</sup> F Soldano,<sup>2</sup> M Isola,<sup>2</sup> G Monti,<sup>3</sup> A Gabrielli,<sup>4</sup> A Tzioufas,<sup>5</sup> C Ferri,<sup>6</sup>  
G F Ferraccioli,<sup>7</sup> L Quartuccio,<sup>1</sup> L Corazza,<sup>1</sup> G De Marchi,<sup>1</sup> M Ramos Casals,<sup>8</sup>  
M Voulgarelis,<sup>9</sup> M Lenzi,<sup>10</sup> F Saccardo,<sup>3</sup> P Fraticelli,<sup>4</sup> M T Mascia,<sup>6</sup> D Sansonno,  
P Cacoub,<sup>12</sup> M Tomsic,<sup>13</sup> A Tavoni,<sup>14</sup> M Pietrogrande,<sup>15</sup> A L Zignego,<sup>16</sup> S Scarpato,<sup>17</sup>  
C Mazzaro,<sup>18</sup> P Pioltelli,<sup>19</sup> S Steinfeld,<sup>20</sup> P Lamprecht,<sup>21</sup> S Bombardieri,<sup>14</sup> M Galli<sup>22</sup>

## CRITERIOS CLASIFICATORIOS PREELIMINARES DE LA CRIOGLOBULINEMIA

---

### Parte I) CUESTIONARIO:

Al menos 2 de las siguientes:

- Recuerda usted uno o más episodios de pequeñas manchas rojas en su piel, particularmente comprometiendo los miembros inferiores?
- Ha tenido ud alguna vez manchas rojas en sus piernas las cuáles le han dejado coloración marrón en su piel luego de su desaparición?
- Le ha mencionado su doctor si tiene alguna hepatitis viral?

## CRITERIOS CLASIFICATORIOS PREELIMINARES DE LA CRIOGLOBULINEMIA

### Parte II) CLINICA:

Al menos 3 de los siguientes 4 items (presente o pasado):

#### Síntomas constitucionales:

- ❖ **Fatiga**
- ❖ **Fiebre de bajo grado: (37-37.9°C, > 10 días sin causa aparente).**
- ❖ **Fiebre: >38, sin causa**
- ❖ **Fibromialgia**

#### Compromiso articular:

- ❖ **Artralgias**
- ❖ **Artritis**

#### Compromiso vascular:

- |                                  |                                    |
|----------------------------------|------------------------------------|
| ❖ <b>Púrpura</b>                 | <b>Síndrome de hiperviscosidad</b> |
| ❖ <b>Úlceras cutáneas</b>        | <b>Fenómeno de Raynaud</b>         |
| ❖ <b>Vasculitis necrotizante</b> |                                    |

#### Compromiso neurológico:

- |                                |                           |
|--------------------------------|---------------------------|
| ❖ <b>Neuropatía periférica</b> | <b>Vasculitis del SNC</b> |
|--------------------------------|---------------------------|

## CRITERIOS CLASIFICATORIOS PREELIMINARES DE LA CRIOGLOBULINEMIA

---

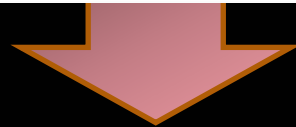
### Parte III) ANALITICA:

Al menos 2 de las siguientes 3 criterios (presente):

- Disminución sérica de C4.
- Factor Reumatoideo positivo.
- Componente M sérico positivo.

## **CRITERIOS CLASIFICATORIOS PREELIMINARES DE LA CRIOGLOBULINEMIA**

**SI CUMPLE CON AL MENOS 2 DE LOS 3 ÍTEMS  
(CUESTIONARIOS, CLÍNICA, ANALÍTICA) MAS  
CRIOGLOBULINAS (+) EN AL MENOS 2 DETERMINACIONES  
SEPARADAS POR UN INTERVALO > 12 SEMANAS.**



## **VASCULITIS CRIOGLOBULINEMICA**

CON  
CLU  
SIO  
NES.

ME?



# CONCLUSIONES

**La crioglobulinemia puede asociarse a muchas enfermedades:**

- Infecciones**
- Enfermedades autoinmunes**
- Neoplasias**

**La causa más frecuente la infección por el virus de la hepatitis C.**





# CONCLUSIONES

La enfermedad crioglobulinémica se suele diagnosticar cuando un paciente presenta una afectación clínica característica (principalmente púrpura cutánea, afectación renal y/o neuropatía) y crioglobulinas circulantes.





# CONCLUSIONES

## CRITERIOS CLASIFICATORIOS PREELIMINARES DE LA CRIOGLOBULINEMIA

**Cumplimiento de al menos 2 de los siguientes ítems:**

- Síntomas referidos por el paciente**
- Afectación clínica crioglobulinémica**
- Marcadores analíticos (compl, FR, banda)**

**En un paciente con crioglobulinas séricas detectadas en al menos 2 determinaciones separadas por un intervalo > 12 semanas.**

---



**Muchas Gracias!**