

## CRIOGLOBULINÉMIA MISTA

Roque R\*, Ramiro S\*, Vinagre F\*, Cordeiro A\*, Godinho F\*, Santos MJ\*, Gonçalves P\*, Canas da Silva J\*

**Resumo**

Os autores descrevem dois casos clínicos de crioglobulinémia. O primeiro, uma doente do sexo feminino de 70 anos, com úlceras cutâneas e parestesias dos membros inferiores, artralguas e sintomas constitucionais com agravamento progressivo ao longo de 10 meses. Dos exames complementares destacava-se discreta anemia, elevação dos parâmetros inflamatórios e transaminases, crioglobulinas e factor reumatóide presentes no soro, e diminuição acentuada de C4. A serologia para o vírus da hepatite C (VHC) foi negativa. Diagnosticou-se crioglobulinémia mista idiopática e iniciou terapêutica com prednisolona a que se associou posteriormente ciclofosfamida e plasmáfese por ausência de resposta. Veio a falecer em choque séptico. O segundo caso, refere-se a uma doente do sexo feminino de 41 anos, com antecedentes de hepatite C não tratada, que apresentava desde há 6 meses lesões petequiais e livedóides nos membros inferiores, polineuropatia periférica e sintomas constitucionais com agravamento progressivo a que se associou um quadro de necrose intestinal. Os exames complementares foram compatíveis com crioglobulinémia mista associada a VHC. Iniciou terapêutica com ribavirina e alfa-interferão pegilado, com melhoria clínica e laboratorial.

**Palavras-chave:** Crioglobulinémia mista; Vasculite Crioglobulinemica; Manifestações Clínicas; VHC; Tratamento.

**Abstract**

The authors describe two clinical cases of cryoglobulinemia. A 70 years old woman, having skin ulcers on lower limbs, arthralgias, paresthesias and constitutional symptoms, for about 10 months. Exams revealed mild anemia, elevation of the bio-

logical parameters of inflammation and aminotransferases, positive cryoglobulin and rheumatoid factor in serum, and a severe reduction in C4 complement fraction. Hepatitis C virus (HCV) serology was negative. Idiopathic mixed cryoglobulinemia was diagnosed and corticosteroid therapy started. Given the lack of response, cyclophosphamide and plasmapheresis were added. Two weeks later the patient died in septic shock. The second case refers to a 41 years old female, with untreated hepatitis C who developed over a 6 month period petechiae and livedoid lesions on the lower limbs, peripheral neuropathy, and constitutional symptoms and was admitted with intestinal necrosis. Exams were consistent with the diagnosis of mixed cryoglobulinemia associated, with HCV. She started therapy with ribavirin and pegylated interferon-alpha, with improvement.

**Keywords:** Mixed Cryoglobulinemia; Cryoglobulinemic Vasculitis; Clinical Features; HCV; Treatment.

**Introdução**

A crioglobulinémia mista (CM) é uma vasculite sistémica que envolve vasos de pequeno e médio calibre por deposição de complexos imunes (crioglobulinas/factor reumatóide-FR) e fracções de complemento<sup>1,2</sup>. Define-se pela presença de crioglobulinas (imunoglobulinas-Ig) no soro que precipitam a temperaturas menores que 37° C e que se dissolvem novamente com o aquecimento<sup>3</sup>. A CM apresenta um largo espectro de manifestações clínicas que varia desde uma síndrome crioglobulinémica típica com púrpura, artralguas, astenia, até casos de lesões mais graves com envolvimento renal, neurológico e intestinal. Está associada a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) em cerca de 80 a 90 % dos casos, sendo nos restantes idiopática. Aproximadamente 15 a 20 % dos doentes apresentam uma vasculite sistémica grave que coloca em risco a vida<sup>1,2</sup>.

Os autores descrevem dois casos clínicos de crio-

\*Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

globulinémia com envolvimento sistémico grave, um deles com desfecho fatal

## Caso Clínico

**Caso 1:** Doente do sexo feminino de 70 anos, raça branca, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial controlada com lercanidipina, infecção pelo vírus de hepatite B (VHB) curada, insuficiência venosa periférica e dislipidémia. Observada em consulta de reumatologia 10 meses após início de quadro clínico caracterizado por lesões cutâneas púrpúricas, não pruriginosas inicialmente intermitentes, posteriormente associadas a múltiplas úlceras necróticas muito dolorosas e de difícil cicatrização a nível das pernas, edemas maleolares bilaterais, astenia, perda ponderal de 20%, artralgias difusas, mialgias e parestesias a nível da face inferior do 5º dedo dos pés bilateralmente. Tinha efectuado tratamento sintomático com analgésicos orais e anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) tópicos, mas com agravamento progressivo das queixas. Do exame objectivo, nesta fase, salientava-se a existência de múltiplas lesões cutâneas púrpúricas necróticas e ulceradas de diversos tamanhos (de diâmetros compreendidos entre 1 e 3 cm) a nível ambas as pernas, (Figuras 1, 2 e 3) as-



**Figura 1.** Lesão cutânea necrótica ulcerada

sociadas a lesões petequiais do tipo vasculítico (Figura 4) dispersas pela região anterior do tórax, abdómen, coxas e antebraço esquerdo. Apresentava discreta hipostesia a nível da face inferior dos pés bilateralmente. Não apresentava sinais de artrite ou tenosinovite e a força muscular estava mantida. As alterações analíticas estão sumarizadas na Tabela I. O resultado histológico da biopsia de pele revelou necrose da epiderme, vasculite leucocitoclástica envolvendo os vasos dérmicos e hipodérmicos com trombos intraluminais PAS + sugestivo de crioglobulinémia mista. Realizou eletromiograma dos membros inferiores e ecocardiograma que não apresentavam alterações. Fez tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica que revelou hipotransparência parenquimatosa bibasal pulmonar, aumento do lobo hepático esquerdo de contornos irregulares, parênquima heterogéneo e ligeira esplenomegalia homogénea. Tendo em conta o quadro clínico e exames complementares chegou-se ao diagnóstico definitivo de crioglobulinémia mista idiopática do tipo II. A doente iniciou prednisolona na dose de (1mg/Kg/dia) oral associada a cálcio e vitamina D, ibandronato 150 mg mensal, omeprazol 20 mg/dia e irbesartan + hidroclorotiazida. Após 4 meses de terapêutica a doente mantinha lesões ulceradas a nível das pernas, muito dolorosas e de difícil cicatrização, associadas a lesões vasculíticas de novo, a nível do tronco e abdómen. Pelo agravamento do quadro, apesar da terapêutica anterior foi administrado pulso de ciclofosfamida (500mg/m<sup>2</sup>) associado a plasmaférese e prednisolona 1 mg/Kg/dia oral. No entanto, cerca de 2 semanas



**Figura 2.** Múltiplas lesões cutâneas necróticas e ulceradas



**Figura 3.** Lesão cutânea necrótica e ulcerada



**Figura 4.** Lesões petequiais vasculíticas

depois, a doente entrou em aplasia medular, complicada de choque séptico, sendo necessária a transferência para Unidade de Cuidados Intensivos. Da avaliação analítica nesta fase, destacava-se hemoglobina 7,7 g/dL, leucopenia (300 leucócitos) com neutropenia (200 neutrófilos), plaquetas 71.000; velocidade de sedimentação (VS) de 89 mm 1<sup>a</sup>h e proteína C reactiva (PCR) de 9 mg/dL. Foram isolados múltiplos microrganismos em culturas de sangue (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*) e ponta de cateter central (*Candida tropicalis*). Necessitou de antibioterapia de largo espectro, entubação orotraqueal e ventilação mecânica, suporte vasoactivo com noradrenalina, factores de crescimento (G-CSF), corticoterapia em dose de choque séptico e gamaglobulina humana endovenosa 400mg/Kg/

**Tabela I.** Avaliação laboratorial das doentes

	<b>Doente 1</b>	<b>Doente 2</b>
Hemoglobina	11,8 g/dL	10,1 g/dL
Leucócitos	4700	6700
VS	42	96
PCR	1 mg/dL	2,2 mg/dL
Urina II	Normal	Normal
Creatinémia	0,9 mg/dL	0,2 mg/dL
AST	52 UI/l	19 UI/l
ALT	31 UI/l	29 UI/l
G-GT	139 UI/l	94 UI/l
ANA	Negativo	Negativo
Especificidades ANA	Negativo	Negativo
VHC	Negativo	Positivo (Genotipo 1a)
Ac HBs e HBc	Positivos	
1.773.700cópias		
Ac HBe	Negativo	RNA/ml
Ag HBe e HBs	Negativos	Negativos
VIH 1 e 2	Negativos	Negativos
FR	Positivo	Negativo
Ac anti-citrulina	Negativo	Negativo
C3	89 mg/dl (90-180)	135 (90-150)
C4	2 mg/dl (10-40)	1.4 (10-40)
Crioglobulina	Positiva (IgMk)	Positiva (IgMk)

VS – Velocidade de sedimentação; PCR – Proteína C Reactiva; ANA – Anticorpo antinuclear; AST – Aspartato Aminotransferase; ALT – Alanina Aminotransferase; VHB – Vírus da Hepatite B; VHC – Vírus da Hepatite C; VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana; FR – Factor Reumatóide; C3 e C4 – fracção de complemento 3 e 4

/dia (5 dias). Apesar das medidas terapêuticas acima referidas, verificou-se o óbito após 3 semanas nos cuidados intensivos.

**Caso 2:** Doente do sexo feminino, 41 anos, raça branca, professora. Com antecedentes pessoais de hepatite C diagnosticada em 2003, sem terapêutica, fumadora de 10 UMA. Apresentava quadro com 6 meses de evolução de diarreia crónica com muco e sangue, dor abdominal, anorexia, perda ponderal de 4 % e astenia. Foi observada em consulta de Gastroenterologia por suspeita de doença inflamatória do intestino e foi medicada com azatioprina 50 mg/dia (1mg/Kg/dia), prednisolona 5 mg/dia, isoniazida 300mg/dia, suplementos de ferro e ácido fólico. No entanto, verificou-se agravamento da dor abdominal, com empastamento doloroso na fossa ilíaca esquerda (FIE) e hipogastro, e sinais de defesa abdominal com dor à des-

compressão. O quadro de abdómen agudo estava associado a leucocitose com neutrofilia e PCR de 7 mg/dL. A TC abdominal e a colonoscopia revelaram estenose do cólon sigmóideu e necrose intestinal. Foi submetida a hemicolectomia esquerda alargada e, posteriormente, a colectomia total e ileostomia terminal, devido a necrose isquémica subsequente do restante cólon. Foi referenciada a reumatologia, dois meses após a cirurgia intestinal, devido ao aparecimento de dor na região gemelar e pés, parestesias e sensação de diminuição da força muscular distal dos membros inferiores bilateralmente. Referia ainda algumas lesões petequiais nas pernas e progressivo agravamento de lesões livedóides nos membros inferiores (MI). Ao exame objectivo salientava-se hipostesia dos pés, disestesia do terço inferior das pernas, força muscular grau IV dos MI (distal) com reflexos osteotendinosos mantidos. Dos exames complementares destacavam-se, anemia normocítica normocrómica, aumento de VS, FR e crioglobulinas presentes no soro e infecção a VHC (Tabela I). A radiografia de tórax e a angiografia do tronco celíaco, artérias renais e mesentérica superior não apresentavam alterações. A ressonância magnética (RM) hepática revelou nódulo hepático de 3 cm sobreponível a exame anterior e sem relevância clínica. O electromiograma dos membros inferiores revelou polineuropatia crural sensitiva e motora (assimétrica e de predomínio sensitivo). O resultado histológico de biopsia intestinal (peça operatória) mostrou microtrombos venosos e arteriais, infiltrado inflamatório e microaneurismas, achados sugestivos de vasculite. Após o diagnóstico de crioglobulinémia mista associada a VHC, a doente iniciou tratamento com alfa-interferão pegilado B na dose de 80 mcg/semana/sc, ribavarina 800 mg/dia, gabapentina 900 mg/dia, amitriptilina 25 mg/dia e paracetamol (até 3g/dia). Houve melhoria laboratorial com descida da carga viral e parâmetros biológicos de inflamação em cerca de 6 meses de seguimento em consulta, mas a doente mantém queixas neuropáticas exuberantes, sem tradução objectiva, ou outras manifestações de novo.

## Discussão

A característica patológica da CM é a existência de uma vasculite leucocitoclástica secundária à deposição de complexos imunes circulantes (IgG e

IgM) e fracções de complemento a nível dos vasos, que é responsável pelo envolvimento cutâneo e de órgãos<sup>1,3,4</sup>.

Brouet *et al.*, classificaram três tipos de crioglobulinémia: tipo I- com uma imunoglobulina (Ig) monoclonal; tipo II ou mista- com uma IgG policlonal combinada com uma IgM que mostra actividade de factor reumatóide (FR); tipo III- com imunoglobulinas policlonais<sup>5</sup>.

A crioglobulinemia mista apresenta uma patologia complexa, estando associada em 90% dos casos à infecção pelo VHC e, nos restantes casos, é idiopática<sup>6,7</sup>. Vários estudos demonstraram a presença de Antígeno (Ag) Hbs e/ou Anticorpo (Ac) Hbs em doentes com CM, mas mais tarde verificou-se que a prevalência destes marcadores é semelhante nos indivíduos com CM e na população geral<sup>3</sup>. Os casos clínicos descritos reflectem estas características.

A CM é uma síndrome clínica muito heterogénea na sua forma de apresentação clínica, extensão e gravidade de envolvimento de órgãos, alterações imunológicas e evolução clínica. Na apresentação clínica mais frequente existe uma tríade clássica de púrpura, astenia e artralguas, podendo haver envolvimento multiorgânico sistémico, nomeadamente intestinal, com microaneurismas e risco de enfarte e necrose do intestino<sup>4,8</sup>. No primeiro caso descrito a forma de apresentação foi clássica, enquanto a segunda doente revelou envolvimento de órgão alvo com necrose intestinal por vasculite numa fase mais inicial do quadro.

A manifestação clínica mais típica da CM é a existência de púrpura palpável, predominando nos membros inferiores quando estão afectados os vasos de pequeno calibre. Com o envolvimento dos vasos de médio calibre formam-se úlceras cutâneas. Cerca de 50 a 80 % dos doentes têm artralguas difusas. Verifica-se envolvimento renal em 25% dos doentes, que habitualmente, consiste na existência de proteinúria que poderá ter agravamento progressivo e culminar em insuficiência renal nos casos não tratados. Histologicamente, a lesão renal mais frequente é a de glomerulonefrite membranosa proliferativa. A neuropatia periférica varia entre 7 a 60 % dos casos, envolve, de forma preferencial, os nervos sensitivos e traduz-se em parestesias, dor ou perda de sensibilidade<sup>8,9</sup>. Ambas as doentes apresentaram queixas neuropáticas, preferencialmente sensitivas, tal como descrito na literatura. A CM está associada a algumas alterações laboratoriais, sendo mais caracte-

rística a presença sérica de crioglobulinas, associadas a factor reumatóide e a diminuição da fracção de complemento C4. Nos dois casos descritos verificou-se a presença destas alterações laboratoriais descritas. Podem existir também alterações inespecíficas, tais como discreta anemia normocítica normocrómica, elevação dos parâmetros biológicos de inflamação, alterações da função renal, se existir glomerulonefrite, aumento discreto das transaminases, presença no soro de anticorpos antinucleares e serologia para VHC positiva em 90 % dos casos<sup>8,10</sup>. Tendo em conta a maior frequência de crioglobulinémia associada ao VHC, o caso da primeira doente assume uma maior relevância dado a sua raridade.

Devido ao seu pleiomorfismo, a crioglobulinémia mista pode confundir-se com várias doenças autoimunes, neoplasias, outras vasculites sistémicas, síndrome de Sjögren, hepatite autoimune e doenças linfoproliferativas de células B<sup>4</sup>.

O tratamento da CM deve ser individualizado de acordo com o doente e a gravidade das manifestações. Nos casos em que há infecção a VHC, utiliza-se alfa-interferão pegilado associado a ribavirina<sup>11</sup>. Os corticosteróides isolados ou em combinação com plasmaférese ou ciclofosfamida podem ser utilizados como terapêutica de 1ª linha. A ciclofosfamida oral (1mg/m<sup>2</sup>) diária durante 3 meses associada a corticosteróides em doses de 1-2 mg/Kg/dia e/ou plasmaférese é a forma de tratamento mais frequentemente preconizada nas formas graves de CM, nomeadamente quando há associação a glomerulonefrite, neuropatia sensitivo-motora recente ou vasculite generalizada<sup>4</sup>.

Mais recentemente, tem sido utilizado o Rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) com sucesso em doentes com CM sem efeitos secundários significativos. No entanto, são necessários ensaios clínicos controlados para verificar a sua eficácia e segurança a longo prazo<sup>12</sup>. A CM é uma doença rara e dado o seu pleiomorfismo clínico é frequente haver atraso no diagnóstico e no início da terapêutica eficaz o que compromete o prognóstico do doente<sup>13</sup>. Os doentes com CM têm maior taxa de mortalidade que a população geral. Esta taxa parece ser semelhante nos casos de CM essencial e associada a VHC. Os factores de mau prognóstico são a idade superior a 60 anos na ocasião do diagnóstico, o sexo masculino e o envolvimento renal<sup>1,8</sup>. As causas de morte mais frequentes são a insuficiência renal, a hepatite crónica com cirrose, a vasculite sistémica disseminada, a infecção e o linfo-

ma não Hodgkin de células B<sup>1,3</sup>.

A primeira doente apresentou uma complicação menos frequentemente descrita, mas muito típica, que foram as úlceras cutâneas nas pernas, refratárias ao tratamento com corticoesteróides, necessitando de tratamento com ciclofosfamida e plasmaférese. Estas duas modalidades terapêuticas estão indicadas e são eficazes nestes casos, tal como descrito na literatura, mas a imunossupressão tem riscos associados, e a infecção é um dos principais motivos de morte nesta patologia, tal como se veio a verificar neste caso. A segunda doente apresentava CM associada a hepatite C, situação mais frequente, contudo a forma de apresentação foi menos típica. Tal como referido na literatura, a CM é uma vasculite de difícil diagnóstico dada a variedade de apresentações clínicas. Nesta doente, a principal manifestação foi a necrose intestinal por vasculite sistémica grave, associada a neuropatia periférica e lesões cutâneas, não se verificando envolvimento renal nem artrite.

Em conclusão, a CM é uma vasculite sistémica que apesar de rara é potencialmente fatal. A variedade de manifestações clínicas pode atrasar o diagnóstico e o tratamento atempado, que são essenciais para a melhoria do prognóstico e da qualidade de vida do doente.

#### Correspondência para

Raquel Martins Roque  
Serviço de Reumatologia Hospital Garcia de Orta,  
Avenida Professor Torrado da Silva  
2801-951 Almada  
E-mail: raquelroque@sapo.pt

#### Referências

1. Della Rosa A, Marchi F, Catarsi E, Tavoni A, Bombardieri S. Mixed cryoglobulinemia and mortality: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:105-108
2. Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M, Sebastiani M, Mascia MT, Zignego AL. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:578-584
3. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M, Cervera, Font J. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus* 2000;9:83-91.
4. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:54-63
5. Brouet JC, Clouvet JP, Danon F, Klein M, Seligman M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 1974;54:775-788
6. Ferri C, Zignego A. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr*

- Opin Rheumatol 2000;12:53-60
7. De Vita S, Quartuccio L, Fabris M. Hepatitis C vírus infection, mixed cyoglobulinemic and BlyS upregulation: targeting the infectious trigger, the autoimmune response, or both. *Autoimmun Rev* 2008; 8:95-99
  8. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed Cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features and survival in 231 patients. *Semin Arthritid Rheum* 2004; 33:335-334
  9. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13
  10. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005;5:227-236
  11. Sansonno D, Carbone A, V. De Re, Dammacco F. Hepatitis C vírus infection, cryoglobulinemia, and beyond. *Rheumatology* 2007; 46:572-578
  12. Cacoub C, Delluc A, Saadoun D, Landau DA, Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 2008; 67:283-287
  13. Rieu V, Cohen P, André MH et al. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinemia. *Rheumatology* 2002;41:290-300

---

## XXXVIII Congresso Nacional de la SER

Saragoça, Espanha  
16 a 18 Maio 2012

---

## 39th European Symposium on Calcified Tissues

Estocolmo, Suécia  
19 a 23 Maio 2012