CRIOGLOBULINEMIA TIPO III REFRACTARIA A TRATAMIENTO

XIV REUNIÓN GEAS

GRUPO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

21-22 OCTUBRE 2021 Madrid HOTEL MELIÁ AVENIDA AMÉRICA

María Folgueras Gómez, Clara Sanz García, Lucía Meijide Rodríguez, Claudia Morán Castaño, Sara Rodríguez Suárez, Laura Antón Herías, Carlos Vázquez Fernandez, Dolores Colunga Argüelles.
HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS (HUCA)

Crioglobulinemia tipo III refractaria a tratamiento

1. INTRODUCCIÓN
2. CASO CLÍNICO
3. DISCUSIÓN
4. CONCLUSIONES

1. INTRODUCCIÓN

Vasculitis de pequeño/mediano calibre por **depósito de inmunocomplejos** que contienen crioglobulinas.

Patogénesis:

- *Estimulación inmune crónica* y /o l*infoproliferativa* → producción de **altas concentraciones de crioglobulinas** mono, oligo o policlonales
- Formación de **inmunocomplejos** que contienen crioglobulinas y /o sus antígenos.
- **Aclaramiento deficien**te de los inmunocomplejos resultantes, cuya acumulación es causa de enfermedad.

IgG e IgM monoclonales sin act FR	**TIPO I**
IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR	**TIPO II**
IgG e IgM policlonales con actividad FR	**TIPO III**

→ Procesos hematológicos

→ Infecciones, enf. autoinmunes…

El **tratamiento** y **pronóstico** dependen fundamentalmente del trastorno subyacente.

2. CASO CLÍNICO

Mujer 54 años, sin antecedentes de interés.

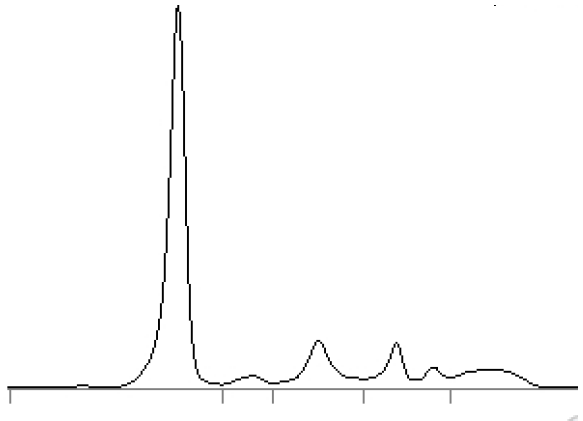
- Debut → **Púrpura** no pruriginosa, **hipoestesia** y **dolor neuropático** en miembros inferiores

9 meses evolución

Estudio en NRL: *Polineuropatía sensitivo-motora de predominio axonal.*

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Proteinograma:
  - ↓ α-1-globulina
  - ↓ IgG (subtipos 1 y 2)
- C4 0,01
- FR 250
- IF en suero:
  - Pico monoclonal IgM kappa



Crioglobulinas positivas

↓

Criocrito insuficiente para inmunofijación

- Resto de la analítica ANODINA (incluyendo serologías, autoinumidad)

2. CASO CLÍNICO

CCEE M. interna

- Astenia y síndrome seco asociados

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Sd seco pruebas negativas (Test Schirmer , Gammagrafía salival, Ro52)
- TC body sin hallazgos relevantes

- Progresión clínica cutánea y sensitiva

Crioglobulinemia tipo II de etiología no aclarada

- IgG policlonal + IgM monoclonal
- Actividad FR

Bolos (x3) 125 mg MP → prednisona
+
Azatioprina 50 mg

2. CASO CLÍNICO

CCEE M. interna

- Evolución a **púrpura necrotizante**

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Crioprecipitado: IgG e IgM policlonales
  - FR: 2.142,20
- Persistencia actividad FR 700,8 kU/l
- Analítica completa sin nuevos datos

- **Progresión clínica cutánea y sensitiva**

Crioglobulinemia tipo III de etiología no aclarada

Rituximab 1000 mg x2 dosis

- IgG policlonal + IgM policlonal
- Actividad FR

2. CASO CLÍNICO

CCEE M. interna

- Deterioro clínico con **fracaso renal** (síndrome nefrótico) e **insuficiencia cardiaca** en situación de anasarca secundaria

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Creatinina 1,57, cociente proteínas/creatinina 1639 mg/g.
- Hematuria intensa
- NtproBNP 1585 pg/ml
- Hb 9,1 mg/dl, Plaquetas 65.000 → bicitopenia

Ingreso hospitalario

Bolos (x3) 125 MP
+
Plasmaféresis (7 ciclos)

- PURPURA CUTÁNEA EXTENSA
- PNP PERIFÉRICA
- ANEMIA Y PLAQUETOPENIA
- AFECTACIÓN RENAL CON ALTERACIÓN SEDIMENTO, PROTEINURIA Y DETERIORO F. RENAL

2. CASO CLÍNICO

Septiembre 2018

- Empeoramiento progresivo

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- PET/TC: foco de hipermetabolismo en colon ascendente
- Gastroscopia: gastritis crónica antral
- Colonoscopia: varios pólipos que se extirpan
- AP: adenoma velloso confocos microscópicos de displasia moderada

→ Rectorragias con *inestabilidad hemodinámica* por sangrado activo tras polipectomía.

Ingreso en UCI

- **Analítica:**
  - Cr 0,88 mg/dl con cociente proteínas/cr 877 mg/g y proteinuria 0,45 g/l
  - Hb 7,3 mg/dl, Leucocitos 20.000, Plaquetas 150.000

- Tras 6 sesiones plasmaféresis, continúa empeoramiento (tanto cutáneo como renal)

Ciclofosfamida, pauta Eurolupus

2. CASO CLÍNICO

Ingreso

Crioglobulinemia tipo III de **etiología no aclarada**

- Continúa progresión cutánea y renal *tras 1ª dosis de CFM*
  - **Analítica:** Cr 1,23 mg/dl con cociente proteínas/Cr > 7000 mg/g

- Síndrome febril y reagudización renal *tras 2ª dosis de CFM*
  - **Analítica:**
    - Cr 1,61 mg/dl
    - Pancitopenia leve

¿Y ahora qué?

2. CASO CLÍNICO

Octubre 2018

- Pancitopenia

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Citometría de flujo en sangre periférica → Leucemización por pequeño clon de LLC
- Aspirado de médula ósea → 2% células B maduras iGL kappa y 0,015% células plasmáticas aberrantes clonales kappa
- Biopsia de médula ósea → **Infiltración por LLC** (20%)

Leucemia linfática crónica con crioglobulinemia tipo III secundaria

6 ciclos R-Bendamustina

2. CASO CLÍNICO

Ingreso

Leucemia linfática crónica con crioglobulinemia tipo III secundaria

6 ciclos R-Bendamustina

REMISIÓN CLÍNICA Y ANALÍTICA COMPLETA

2. CASO CLÍNICO

Bolos MP → **Rituximab** → **Dx tipo III Plasmaféresis** → **Ciclofosfamida** → **Dx LLC. R-Bendamustina**

	May 18	Jul 18	Ago 18	Ago 18	Sept 18	Oct 18	Nov 18	Ene19
Creatinina	0,50	0,60	0,82	1.57	1.23	1.61	1.38	1,18
Proteinuria (g/L)	0,11	0,10	0,47	0,30	0.89	0,67	0,43	0,14
Cociente prot/creat (mg/g)	160	148	721	**1639**	**7.008**	**1021**	1034	228
Hematíes/ campo	3-10	25-50: 50% dismórficos	50-100: 70% dismórficos	Intensa: 40% dismórficos		25-50	3-10	
FR	251	318	771		700,80	811,50		**10,80**
C4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,02	**0,44**
Crioglobulinas	+		+ (criocrito 2%)					**negativas**

3. DISCUSIÓN

- El tratamiento de los distintos tipos de crioglobulinemia es básicamente el de la **enfermedad de base**.
- La **refractariedad al tratamiento "clásico"** y la **pancitopenia tardía** fueron *claves*.

Desaparición de la crioglobulinemia al entrar en remisión clínica.

→ **No está descrita la asociación de crioglobulinemia tipo III con síndromes linfoproliferativos.**

3. DISCUSIÓN

Recordatorio de tratamiento

Tratamiento de la patología subyacente

Enfermedad leve:

- Púrpura sin necrosis
- Artralgias
- Neuropatía

1. Corticoides
2. Colchicina
3. Dapsona

→ En caso VHB, VHC o VIH: iniciar tratamiento **antes o a la vez** que el inmunosupresor

Enfermedad moderada- severa:

- Glomerulonefritis
- Isquemias distales
- Vasculitis gastrointestinal
- Vasculitis pulmonar
- Vasculitis del SNC

1. Corticoides + rituximab.
2. Corticoides + ciclofosfamida.
3. Plasmaféresis

- Fenómenos hiperviscosidad
- Hemorragia pulmonar, vasculitis GI aguda o GN rápidamente progresiva.
- Úlceras cutáneas refractarias
- Criocito > 10%

3. DISCUSIÓN

Recordatorio de tratamiento

Tratamiento de la patología subyacente

Enfermedad leve:

- Púrpura sin necrosis
- Artralgias
- Neuropatía

1. Corticoides
2. Colchicina
3. Dapsona

→ En caso VHB, VHC o VIH: iniciar tratamiento **antes o a la vez** que el inmunosupresor

Enfermedad moderada- severa:

- Glomerulonefritis
- Isquemias distales
- Vasculitis gastrointestinal
- Vasculitis pulmonar
- Vasculitis del SNC

EN NUESTRA PACIENTE

1. Corticoides + rituximab.
2. Corticoides + ciclofosfamida.
3. Plasmaféresis

- Fenómenos hiperviscosidad
- Hemorragia pulmonar, vasculitis GI aguda o GN rápidamente progresiva.
- Úlceras cutáneas refractarias
- Criocito > 10%

3. DISCUSIÓN

Recordatorio de tratamiento

Tratamiento de la patología subyacente

Enfermedad leve:

- Púrpura sin necrosis
- Artralgias
- Neuropatía

1. Corticoides
2. Colchicina
3. Dapsona

→ En caso VHB, VHC o VIH: iniciar tratamiento **antes o a la vez** que el inmunosupresor

Enfermedad moderada- severa:

- Glomerulonefritis
- Isquemias distales
- Vasculitis gastrointestinal
- Vasculitis pulmonar
- Vasculitis del SNC

EN NUESTRA PACIENTE

1. Corticoides + rituximab.
2. Corticoides + ciclofosfamida.
3. Plasmaféresis

- Fenómenos hiperviscosidad
- Hemorragia pulmonar, vasculitis GI aguda o GN rápidamente progresiva.
- Úlceras cutáneas refractarias
- Criocito > 10%

4. CONCLUSIONES

Ante crioglobulinemias tipo II/III refractarias a tratamiento, *sin evidencia de patología subyacente*, conviene **insistir en su búsqueda** incluyendo procesos hematológicos.

¡MUCHAS GRACIAS!