

Crioglobulinemia – Achado Laboratorial ou Vasculite Sistêmica?

J. Queiró*, D. Aguiar*, I. Patrício*, L. Santos*, D. Silva**, A. Silva**

■ Resumo

As vasculites são um grupo de doenças heterogêneas e complexas, de causa muitas vezes desconhecida caracterizadas por lesão inflamatória dos vasos. São patologias com uma morbi-mortalidade consideráveis, pelo que o seu reconhecimento e tratamento precoces são fundamentais. A crioglobulinemia é uma vasculite de pequenos e médios vasos mediada por imunocomplexos, que surge como um desafio diagnóstico pela multiplicidade de órgãos envolvidos e patologias associadas.

A propósito de um caso clínico de síndrome crioglobulinémica, os autores apresentam uma breve revisão da literatura sobre esta patologia pouco frequente e ainda não totalmente compreendida, com o objectivo de salientar os principais sinais e sintomas, os meios complementares de diagnóstico adequados e as armas terapêuticas que permitem evitar as complicações da própria vasculite e o mau prognóstico de algumas das doenças a que muitas vezes se associa.

■ Abstract

The vasculitis are a group of heterogeneous and complex diseases, often of unknown cause, characterized by inflammatory lesions of the the vessels. They are associated to considerable morbidity and mortality and therefore their early recognition and treatment are essential. Cryoglobulinemia is a vasculitis of the small and medium vessels, mediated by immune complexes, which constitutes a diagnostic challenge due to the multiplicity of organs involved and the associated pathologies.

Regarding a clinical case of cryoglobulinemia, the authors present a brief review of the literature, on this infrequent and often not fully understood pathology, for the purpose of underlining the main signs and symptoms, the appropriate complementary tests for diagnosis and the therapeutic weapons for preventing the complications of the vasculitis itself and the poor prognosis of some often associated diseases.

■ INTRODUÇÃO

As vasculites são um grupo de doenças sistêmicas heterogêneas e complexas, de causa muitas vezes desconhecida, caracterizadas por lesão inflamatória dos vasos, com conseqüente hemorragia no caso de perda da integridade da parede, ou isquemia e necrose dos tecidos no caso de compromisso do lúmen. São patologias com uma morbi-mortalidade considerável, pelo que o seu reconhecimento e tratamento precoces são fundamentais⁽¹⁾.

A crioglobulinemia (CG) é uma vasculite em que há presença de uma (CG monoclonal) ou mais (CG mista) imunoglobulinas (Igs) no soro que precipitam com temperaturas <37°C e que re-dissolvem no plasma com o aquecimento - crioglobulinas. Muitas vezes a presença destas Igs é transitória e

não tem implicações clínicas, no entanto podem fazer parte de uma síndrome inflamatória sistêmica caracterizada por fadiga, artralguas, púrpura, neuropatia e glomerulonefrite em que há envolvimento vasculítico dos pequenos e médios vasos devido a deposição de imunocomplexos contendo crioglobulinas^(2,3).

A propósito de um caso clínico de síndrome crioglobulinémica, os autores apresentam uma breve revisão da literatura sobre esta patologia pouco frequente e ainda não totalmente compreendida.

■ CASO CLÍNICO

Indivíduo do sexo feminino, de 38 anos, de raça caucasóide, administrativa de cadeia alimentar, que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por

queixas intermitentes de mialgias, artralguas mi-gratórias e diminuição da força muscular do membro inferior direito com cerca de 1 mês de evolução. Associadamente com aparecimento de lesões purpúricas em ambas as pernas (Figura 1), pelo que foi colocada a hipótese diagnóstica de vasculite de hipersensibilidade, tendo tido alta medicada com terapêutica sintomática (AINEs). Uma semana mais tarde voltou ao SU por dor e edema das articulações tibio-társicas, cotovelos e joelhos, bem como agravamento das lesões cutâneas, agora com extensão aos antebraços, ancas e região sagrada (Figura 2), não pruriginosas, confluentes, com dor ao toque. Foi internada para investigação etiológica do quadro.

Da revisão por aparelhos e sistemas e salientam-se: episódios frequentes de aftas orais, sem quei-

* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna do Serviço de Medicina B do Hospital Geral do CHUC-EPE.

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Serviço de Medicina B do Hospital Geral do CHUC-EPE.



Figura 1



Figura 2

xas ORL, sem fotossensibilidade; sem história de febre, perda ponderal, hiper-sudorese, sintomatologia respiratória, cardiovascular, genito-urinária ou gastrointestinal, sem xerostomia, xerofthalmia ou fenômeno de Raynaud; referência a 1 episódio autolimitado de parestesias e alteração da sensibilidade do membro superior esquerdo. Relativamente aos antecedentes pessoais, tratava-se de uma doente portadora de heterozigotia para déficit de alfa-1 antitripsina com enfisema pulmonar (fenótipo MZ); doença de refluxo gastro-esofágico; G1P0 por interrupção voluntária da gravidez aos 26 anos; ex-fumadora desde há 1 ano (10 UMA). Medicação habitual com esomeprazol 20 mg id.

Ao exame objectivo: consciente, colaborante e orientada no tempo e no espaço, idade aparente compatível com a idade real, corada e hidratada, sem adenopatias palpáveis, apirética, normotensa, eupneica em ar ambiente. Exame neurológico sumário sem alterações. Tiróide palpável e móvel, não dolorosa, sem nódulos ou massas individualizáveis. Auscultação cardiopulmonar e exame abdominal sem alterações. Sem artrite ou sinovite e sem edemas periféricos. Lesões de púrpura palpável, não dolorosas e não pruriginosas a nível da região lombar e nadegueira (Figura 2), superfície extensora dos antebraços e membros inferiores que não desapareciam à digito-pressão.

Exames complementares realizados: hemograma com anemia normocítica normocrômica (Hb-11,2 g/dl) e discreta trombocitose (plaquetas 544.000/uL); função renal, hepática, enzimas

musculares, sumária de urina e sedimento urinário sem alterações; VS 82mm/s; imunoglobulinas e proteinograma electroforético com hiper-IgA, sem monoclonalidade; ANAs, ENAs, ANCAs e Acs do SAAF negativos; complemento, factor reumatóide, anti-CCP dentro da normalidade; serologias VIH 1 e 2, VHC, VHB, sífilis, VHS, EBV, CMV negativas; crioglobulinas positivas; radiografia do tórax com sinais de enfisema; biópsia cutânea a demonstrar vasculite leucocitoclástica em fase tardia; endoscopia digestiva alta sem alterações; electromiografia sem sinais de neuropatia.

Durante o internamento, e enquanto aguardava resultados dos exames complementares realizados, apresentou períodos de melhoria e agravamento das lesões purpúricas descritas, nomeadamente com as variações de temperatura. Após realização de biópsia cutânea iniciou prednisona 20 mg id com franca melhoria das lesões e das queixas. Alta com o diagnóstico de Crioglobulinemia Mista Essencial (CME), medicada com corticóide e mantendo seguimento em consulta externa de Medicina Interna.

■ DISCUSSÃO

A crioglobulinemia é uma síndrome inflamatória sistémica em que há vasculite de pequenos e médios vasos devido à presença de imunocomplexos contendo crioglobulinas. As síndromes crioglobulinémicas podem classificar-se em primárias ou secundárias, tendo em conta a presença ou não de doenças subjacentes (infecções vi-

rais, doenças auto-imunes ou neoplasias). Podemos ainda distingui-las pela Classificação de Brouet, sabendo que essa distinção nem sempre é estrita, podendo haver alguma sobreposição de características. Tipicamente a CG tipo I corresponde à presença de Igs monoclonais isoladas (IgG ou IgM, menos frequentemente IgA ou cadeias leves) e está associada a doenças hematológicas (Mieloma Múltiplo, Macroglobulinemia de Waldenstrom, entre outras); na CG tipo II identifica-se uma mistura de Igs policlonais e de Igs monoclonais (IgM, IgG ou IgA) com actividade de factor reumatóide, e na CG tipo III sobretudo Igs policlonais. As CGs tipo II e III correspondem ao grupo das crioglobulinemias mistas, muitas vezes associadas a infecções virais (VHC, VHB, VIH), doenças do tecido conjuntivo e doenças linfoproliferativas. Quando ocorre isoladamente, a CG mista representa uma patologia distinta, a Crioglobulinemia Mista Essencial (CME).

As apresentações clínicas das síndromes crioglobulinémicas correlacionam-se geralmente com o tipo de CG em questão. As CG tipo I, sendo muitas vezes assintomáticas, apresentam-se com sinais relacionados com hiperviscosidade e trombose: fenómeno de Raynaud, isquemia digital, livedo reticularis, gangrena, sinais neurológicos (alterações visuais, cefaleias, vertigem) ou insuficiência renal rapidamente progressiva por crioprecipitação intra-tubular maciça.

As CG mistas apresentam-se tipicamente com quadros constitucionais e sintomas inespecíficos como artralguas, fadiga, mialgias, associados a púrpura palpável e alterações da sensibilidade ou da força muscular devidas a neuropatia periférica. Classicamente definia-se a “Triade de Meltzer” como: púrpura, artralguas e fadiga, sendo esta apresentação apenas identificada em cerca de 25-30% dos casos. As manifestações clínicas são muitas vezes episódicas, com exacerbações e remissões espontâneas. O envolvimento de múltiplos órgãos deve ser pesquisado, nomeadamente a presença de atingimento neurológico, renal (glomerulonefrite membrano-proliferativa) e hepático.

Na ausência de monoclonalidade, e portanto estando perante uma CG mista, importa estabele-

cer critérios que permitam o seu diagnóstico. Este resulta de uma combinação de achados clínicos, serológicos e anátomo-patológicos, esquematizados no Quadro I.

O diagnóstico diferencial depende do quadro clínico de apresentação, tendo em conta os órgãos e sistemas atingidos. Deve ter-se presente a possibilidade de associação com outras doenças auto-imunes (como o síndrome de Sjogren, lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide ou outras vasculites), distúrbios hematológicos e outras neoplasias, bem como com infeções víricas (VHC, VHB, VIH).

No caso de estarmos perante uma CG secundária, o tratamento é dirigido à causa. Na presença de uma CME, está preconizada terapêutica imunossupressora de acordo com a gravidade da sintomatologia, sendo que podem ser necessárias doses elevadas de corticóides, plasmaferese, ciclofosfamida e/ou rituximab nos doentes com manifestações vasculíticas severas ou com remissão parcial ou transitória após a primeira abordagem terapêutica. Pelo contrário, doentes assintomáticos não necessitam de tratamento específico, mesmo com níveis elevados de criócito. Doentes com sintomatologia ligeira a moderada beneficiam de tratamento com doses baixas de corticóides e o seu desmame até à dose mínima necessária para suprimir a actividade da doença. É fundamental uma avaliação individual cuidada, sendo mandatória em todos os casos uma monitorização clínica cuidada da doença, com particular atenção a possíveis complicações neoplásicas^(3,4).

A evolução natural da CME não é previsível, dependendo sobretudo das doenças concomitantes, das complicações e da resposta ao tratamento. Sabe-se que o prognóstico é pior nos doentes com envolvimento renal (20-60% dos doentes, 2-3 anos após o diagnóstico), com falência hepática (nomeadamente doentes com infeção VHC), doenças linfoproliferativas ou outras doen-

Quadro I - Critérios diagnósticos das crioglobulinemias mistas.

Critérios	Serológicos	Anátomo-patológicos	Clínicos
<i>Major</i>	- Crioglobulinas - C4 baixo	- Vasculite leucocitoclástica	- Púrpura
<i>Minor</i>	- Factor Reumatóide - VHC + - VHB +	- Infiltrado de células B clonais (MO ou fígado)	- Hepatite crónica - GNMP - Neuropatia periférica - Úlceras cutâneas
Diagnóstico definitivo:			
- Crioglobulinas (+- C4 baixo) + vasculite leucocitoclástica + púrpura - Crioglobulinas (+- C4 baixo) + 2 clínicos <i>minor</i> + 2 serológicos ou anátomo-patológicos <i>minor</i>			

Proposta de critérios diagnósticos das Crioglobulinemias Mistas. Adaptado de Ferri C. 2008.

VHC - vírus da hepatite C; VHB - vírus da hepatite B; MO - medula óssea; GNMP - glomerulonefrite membranoproliferativa.

ças malignas. Estima-se uma sobrevida de aproximadamente 70% aos 10 anos após o início dos sintomas e de 50-60% aos 10 anos após o diagnóstico, com a mortalidade directamente relacionada com eventos cardiovasculares e infeções⁽⁶⁾.

CONCLUSÃO

A presença de CGs é um achado laboratorial frequente, muitas vezes sem relevância clínica. No contexto clínico apropriado, a presença de CGs constitui uma condição autónoma conhecida como Síndrome Crioglobulinémica ou Crioglobulinemia, uma vasculite sistémica de pequenos e médios vasos mediada por imunocomplexos. As CG mistas são as mais frequentes, estando a grande maioria das vezes associadas à infeção pelo VHC. Quando o distúrbio é primário, denomina-se Crioglobulinemia Mista Essencial. O diagnóstico é feito com base em critérios clínicos, analíticos e anátomo-patológicos, e o tratamento pode incluir corticoterapia, imunossuppressores e/ou plasmaferese consoante a gravidade do envolvimento vasculítico e das patologias associadas. O prognóstico depende sobretudo dos órgãos e sistemas envolvidos, da resposta à terapêutica e das complicações infecciosas, cardiovasculares e neoplásicas. ■

Correspondência:

Joana Carrington Queiró
Serviço de Medicina B
Hospital Geral - Centro Hospitalar e Universitário
de Coimbra, E.P.E.
Quinta dos Vales
3041-801 S. Martinho do Bispo
Tlm.: +351 914 009 818
E-mail: joanacqueiro@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

- Hunder GG. Classification of and approach to the vasculitides in adults. Uptodate - Literature review current through: Feb 2013.
- Peng SL. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. Uptodate - Literature review current through: Feb 2013.
- Ferri C. Cryoglobulins. Journal of Clinical Pathology. 2002; 55: 4-13.
- Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008, 3:25.
- Ramos-Casals M. The cryoglobulinaemias. Lancet. 2012; 379: 348-60.
- Peng SL. Overview of cryoglobulins and cryoglobulinemia. Uptodate - June 2013.