

Polineuropatía severa secundaria a crioglobulinemia: a propósito de un caso

MIRIAM DE LA MAZA SEGOVIA* Y JEAN L. CLAVE

RESUMEN

La crioglobulinemia es una enfermedad rara en la que se producen inmunoglobulinas que precipitan con el frío. La crioglobulinemia mixta tipo II suele cursar con vasculitis cutánea y síntomas inespecíficos. Puede manifestarse como una polineuropatía/mononeuritis múltiple. Presentamos a una mujer de 55 años con antecedentes de artritis reumatoide y dermatomiositis (DM) infantil que consulta por dolor de características neuropáticas predominante en extremidades inferiores. *Douleur Neuropathique 4 questions* (DN4) 6/10. Se inicia tratamiento con tramadol, gabapentina y amitriptilina. Al cabo de unos meses reconsulta por astenia y pérdida de peso y se detecta una anemia microcítica hipocrómica, factor reumatoide positivo, fracción C4 del complemento indetectable y crioglobulinas positivas en sangre. Mediante biopsia de nervio sural y músculo cuádriceps se diagnostica crioglobulinemia mixta tipo II con virus de la hepatitis C (VHC) negativo de origen conectivopatía *overlap* (artritis reumatoide y DM infantil). Posteriormente la paciente presenta empeoramiento clínico, cursando con pie equino, por lo que se decide intensificar la terapia farmacológica. La crioglobulinemia mixta tipo II es una causa poco frecuente de dolor neuropático que suele aparecer en contexto de infección por VHC pero que se tiene que tener en cuenta en pacientes con antecedentes de conectivopatías. Cursa con una presentación variable y supone un reto diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave: Dolor neuropático. Polineuropatía. Crioglobulinemia mixta tipo II. Conectivopatía.

ABSTRACT

Cryoglobulinemia is a rare disease in which immunoglobulins are produced and precipitated by cold. Type II mixed cryoglobulinemia usually shows cutaneous vasculitis and non-specific symptoms. It can manifest as a polyneuropathy / mononeuritis multiplex as well. We present the case of a 55-year-old woman who consulted for neuropathic pain in lower extremities. *Doleur Neuropathique - 4 questions* (DN4) 6/10. She has significant medical history of rheumatoid arthritis and childhood dermatomyositis (DM). We started treatment with tramadol, gabapentin and amitriptyline. After a few months, she went to the emergency room due to asthenia and weight loss. A hypochromic microcytic anemia was detected with positive reumatoid factor, undetectable complement factor C4 and positive cryoglobulins. Sural nerve and quadriceps muscle biopsies confirms the diagnosis of type II mixed cryoglobulinemia with negative hepatitis C virus (HCV) of overlap connective tissue origin (rheumatoid arthritis and childhood DM). Subsequently, the patient has worsening of symptoms, with foot drop and toe paresis and pharmacological therapy was intensified. Despite this, the symptoms persist. Type II mixed cryoglobulinemia is a very rare cause of neuropathic pain that usually appears in the context of HCV infection but must be considered in patients with antecedents of connective tissue disease. It has a variable presentation, and it represents a diagnostic and therapeutic challenge. (DOLOR. 2021;36:85-8)

Key words: Neuropathic pain. Polyneuropathy. Mixed cryoglobulinemia type II. Connective tissue disease.

Corresponding author: Miriam de la Maza Segovia, miriamdlms@gmail.com

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 55 años, con lo siguientes antecedentes:

- Sin alergias medicamentosas conocidas.
- Fumadora de un paquete de cigarrillos/día desde hace 30 años.
- Hipertensa en tratamiento con enalapril desde 2013.
- Cardiopatía isquémica que inicia con infarto agudo de miocardio posterolateral en 2016. Portadora de *stent* coronario en coronaria derecha.
- Artritis reumatoide diagnosticada en 2017 bien controlada, en tratamiento con metotrexato y leflunomida.
- Dermatomiositis infantil (DM).
- Osteoporosis con fracturas patológicas.

CASO CLÍNICO

Enfermedad actual

En mayo de 2019 acude una paciente a clínica del dolor por aparición en ambas piernas de dolor de características neuropáticas que se acentúa en planta de pie izquierdo. Explica sensación de quemazón, entumecimiento y hormigueo añadidos. Refiere astenia de meses de evolución asociada. Se inicia tratamiento farmacológico con gabapentina 600 mg cada 8 horas, amitriptilina 25 mg cada 24 horas, y tramadol 75 mg cada 12 horas¹ y bajo sospecha de origen farmacológico se retira la leflunomida².

En diciembre de 2019 presenta pérdida de peso de unos 15 kg acompañada de aumento de la astenia. Persiste la clínica neuropática, por lo que se deduce que no ha habido respuesta a la retirada de la leflunomida. Se realiza un análisis de sangre que incluye hemograma y bioquímica, que objetiva anemia microcítica hipocrómica grave con aumento de los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) y ferritina normal. Se decide derivar a la unidad de diagnóstico rápido para estudio de la anemia. Posteriormente se realiza endoscopia digestiva alta, endoscopia digestiva baja y tomografía computarizada abdominal que no muestra alteraciones.

Dados los antecedentes de la paciente (artritis reumatoide y DM infantil), se decide consultar con el servicio de reumatología, donde solicitan nuevas

determinaciones de bioquímica. Se detecta factor reumatoide elevado, C4 indetectable y crioglobulinas en sangre circulante. Posteriormente se realiza biopsia muscular y del nervio sural que confirma el diagnóstico de crioglobulinemia mixta tipo II con virus de la hepatitis C (VHC) negativo que cursa con vasculitis cutánea y de nervio periférico, de origen conectivopatía *overlap*³.

En marzo del 2020 la paciente presenta empeoramiento clínico del dolor en extremidades inferiores. Además, aparece dolor de las mismas características en la mano y antebrazo izquierdos. Se decide intensificar la terapia farmacológica, aumentando la dosis de gabapentina a 900 mg cada 8 horas y tramadol 200 mg cada 12 horas^{1,4}.

En octubre del 2020 en visita de control explica el mismo dolor neuropático intenso de predominio en pie izquierdo, no controlado con la medicación farmacológica oral. Se ofrece tratamiento con parche de capsaicina, comprobándose su ineficacia al cabo de dos meses.

Exploración física

Inicialmente (mayo 2019): hipoestesia al tacto de predominio en planta de pie izquierdo. Escala *Douleur Neuropathique - 4 questions* (DN4) 6/10 (Tabla 1).

Más adelante (marzo 2020) se evidencia pie equino acompañado de paresia de los tres primeros dedos de los pies.

Exploraciones complementarias

- Electromiograma: el nervio peroneo común no presenta respuesta ni motora ni sensitiva. Nervio sural sin respuesta sensitiva. Nervios mediano y cubital sin respuesta sensitiva.
- Biopsia del nervio sural: neuropatía desmielinizante con perivasculitis.
- Biopsia del músculo cuádriceps: perivasculitis linfocitaria crónica con atrofia de las fibras.

Diagnóstico

Crioglobulinemia mixta tipo II con VHC negativo secundaria a conectivopatía *overlap* (artritis reumatoide y DM juvenil).

El diagnóstico diferencial se hizo con radiculalgia lumbar, toxicidad neurológica por leflunomida² y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth⁵.

Tabla 1. Cuestionario DN4 (*Douleur Neuropathique 4 Questions*)

Cuestionario DN4		Sí	No	
Entrevista al paciente	¿Tiene su dolor alguna de estas características?	Quemazón	×	
		Sensación de frío doloroso		×
		Descargas eléctricas	×	
	¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?	Hormigueo	×	
		Pinchazos	×	
		Entumecimiento	×	
Escozor			×	
Exploración física al paciente	¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?	Hipoestesia al tacto	×	
		Hipoestesia al pinchazo		×
	¿El dolor se provoca o intensifica por...?	Roce		×

Tabla 2. Resumen de tratamiento farmacológico

Fármaco	Dosis	Periodicidad
Gabapentina	600-900 mg	Cada 8 horas
Tramadol	200 mg	Cada 12 horas
Clonazepam	0,5 mg	Cada 24 horas
Amitriptilina	25 mg	Cada 24 horas
Parque de capsaicina	8%	

Tratamiento

El tratamiento se muestra en la tabla 2.

DISCUSIÓN

La crioglobulinemia mixta tipo II es una enfermedad relativamente rara, asociada mayoritariamente a infecciones, cuya etiopatogenia aún no es totalmente conocida. Se sabe que la infección por el VHC desempeña un rol causal importante. Desde la identificación del VHC en 1989, esta ha sido reconocida como la causa de alrededor del 90% de los casos de crioglobulinemia^{3,6}. Otras de las enfermedades que se han asociado con ella son las enfermedades del tejido conectivo, aunque con una frecuencia mucho menor⁷.

Habitualmente cursa con síntomas inespecíficos (como artralgias, fatiga y astenia), vasculitis cutánea y se puede acompañar de una polineuropatía periférica. En la mayoría de los casos aparece una neuropatía

sensitiva asimétrica, menos frecuentemente aparece sintomatología motora y raramente cursa con mononeuritis múltiple. Se describe como síntoma inicial en la mitad de los casos, afectando mayoritariamente a mujeres entre los 60 y 70 años⁸⁻⁹.

Después de la primera evaluación clínica se planteó un diagnóstico diferencial que incluye varias patologías. Inicialmente se valoró radiculopatía lumbar dada la aparición de clínica en extremidades inferiores y su elevada prevalencia en la población, que se descartó con una resonancia magnética lumbar normal. En segundo lugar se valoró que la leflunomida podría ser la causa de la sintomatología de la paciente. Esta última, metabolizada por el citocromo P450, puede causar neuropatía periférica tóxica debido a la acumulación de sus metabolitos. La suspensión del fármaco y la administración de colestiramina para aumentar la depuración suelen tener buenos resultados². En nuestro caso la clínica de la paciente no respondió a estas medidas. Se valoró posteriormente la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, una de las neuropatías hereditarias mixtas más comunes. Se trata una polineuropatía sensitivo-motora de tipo desmielinizante que cursa con atrofia y debilidad muscular distal asociada a pérdida sensorial que característicamente afecta a extremidades inferiores. Sin embargo, es una enfermedad autosómica dominante, por lo que nos parecía poco probable debido a la inexistencia de antecedentes familiares y, además, suele iniciar en la infancia o en la juventud. Su diagnóstico es complejo y requiere un estudio genético⁵. Por lo tanto, dados los antecedentes patológicos de la paciente, se orientó como una posible neuropatía asociada a enfermedad del

tejido conectivo y se inició el proceso diagnóstico definitivo¹⁰.

El tratamiento sintomático de primera línea del dolor neuropático se puede iniciar con anticonvulsivantes como la gabapentina o la pregabalina, o bien con antidepresivos tricíclicos. Además el tramadol y otros opioides mayores se pueden utilizar en combinación con uno de los fármacos anteriormente mencionados. En caso de que no haya respuesta o esta sea parcial, se tendría que cambiar a otro de los fármacos alternativos¹. En nuestro caso, se inició tratamiento con gabapentina, tramadol y amitriptilina y se tuvo que ir aumentando las dosis (Tabla 2), dada la poca respuesta. Desde el punto de vista reumatológico, el tratamiento con glucocorticoides, así como con rituximab y ciclofosfamida, fue poco satisfactorio. Actualmente sigue en tratamiento con ciclofosfamida endovenosa. Por nuestra parte, dado el mal control del dolor, se indica parche de capsaicina. Se describe en una serie de 62 casos la utilidad de la oxcarbazepina en contexto de dolor neuropático grave por crioglobulinemia de origen VHC, por lo que se podría plantear como alternativa farmacológica⁴.

En conclusión, la particularidad de este caso reside en la presentación de uno de los pocos casos de polineuropatía periférica asociada a crioglobulinemia mixta tipo II de causa no VHC, en esta ocasión en contexto de conectivopatía *overlap*. Característicamente se manifiesta con una presentación clínica abrupta y con escasa respuesta al tratamiento convencional, tanto inmunosupresor como el indicado para el dolor neuropático, por lo que estos pacientes presentan un mal control del dolor. Este hecho queda reflejado en el presente caso clínico, donde luego de realizar los estudios complementarios para diagnosticar la enfermedad, se instaura inmediatamente tratamiento, con el cual no se consigue una respuesta efectiva.

CONCLUSIÓN

La crioglobulinemia mixta tipo II mayoritariamente aparece en contexto de infección por VHC. Sin embargo, y aunque con mucha menos frecuencia, también puede aparecer consecuencia de enfermedades

del tejido conectivo. Una de sus posibles manifestaciones clínicas es la neuropatía periférica.

Supone un reto diagnóstico por su sintomatología inespecífica y presentación variable. En nuestro caso, se planteó inicialmente diagnóstico diferencial entre toxicidad farmacológica, radiculopatía lumbar, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y neuropatía por enfermedad del tejido conectivo.

Ante la aparición de clínica de características neuropáticas se inició tratamiento farmacológico oral, el cual se tuvo que intensificar al cabo de unos meses. Según nuestra experiencia, esta patología presenta poca respuesta al tratamiento farmacológico, con progresión de la sintomatología.

AGRADECIMIENTOS

Los autores queremos agradecer al Dr. J Serra por su colaboración en la elección y elaboración del caso, y al Dr. A. Serrano por su colaboración en la revisión de este.

BIBLIOGRAFÍA

- Scarpato S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Brucato A, Quartuccio L, Pietrogrande M, et al. Pain management in cryoglobulinaemic syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):77-89.
- Antonio-Valdiviezo A, Peña-Santos G, Martínez-Torres J. Neuropatía periférica por leflunomida. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48(5):567-70.
- Biasiotta A, Casato M, La Cesa S, Colantuono S, Di Stefano G, Leone C, et al. Clinical, neurophysiological, and skin biopsy findings in peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *J Neurol*. 2014;261(4):725-31.
- Moretti R, Caruso P, Dal Ben M, Gazzin S, Tiribelli C. Hepatitis C-related cryoglobulinemic neuropathy: Potential role of oxcarbazepine for pain control. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):1-6.
- Lara-Aguilar RA, Juárez-Vázquez CI, Janett K, Gutiérrez-Amavizca BE, Barros-Núñez P. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: actualidad y perspectivas. 2012;17(2):110-8.
- Apartis E, Léger JM, Musset L, Gugenheim M, Cacoub P, Lyon-Caen O, et al. Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: A role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(6):661-6.
- Ramírez Huaranga MA, Ramos Rodríguez CC, Bellido Pastrana D. Crioglobulinemia con acronecrosis no asociada a infección por hepatitis C: Reporte de un caso. *Reumatol Clin*. 2012;8(2):84-6.
- Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, Giuberti T, Allegri I, Ferrari C, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(10):1410-4.
- Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic criteria for small fiber neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2017;18(3):125-31.
- Gemignani F, Pavesi G, Fiocchi A, Manganelli P, Ferraccioli G, Marbini A. Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(2):116-20.