

Púrpura hipergammaglobulinémica asociada con cirrosis por hepatitis crónica por virus C

María Sara San Martín¹, Elena Blasina¹, A. Giannone², A. Marotta², A. Assetta², R. Muro², N. Vinciguerra², M. Mesquida³, J.J. Bramajo³, A. Caballero⁴, M. Carassai⁴, J. Arduini², G. Cassazza², M.C. González¹ y R. De la Sotta¹

RESUMEN: Se presenta un paciente de 60 años, argentino, con antecedentes de púrpura hipergammaglobulinémica, afectando miembros inferiores y abdomen, desde hace 19 años, con vasculitis leucocitoclástica, factor reumatoideo positivo y crioglobulinemia, asociada con cirrosis por hepatitis crónica por virus C.

Es posible que pacientes diagnosticados como púrpura crioglobulinémica estén afectados de hipergammaglobulinas séricas y ambas púrpuras representen una misma enfermedad.

SUMMARY: A 60 year old male patient presented with a 19 year old history of hypergammaglobulinemic purpura with lesions on the abdomen and lower limbs.

Laboratory findings included leukocytoclastic vasculitis, rheumatoid factor +, cryoglobulinemia + and chronic hepatitis C.

We postulate that patients diagnosed as cryoglobulinemic purpura may in addition present hypergammaglobulinemia.

Arch. Argent. Dermatol. 52:77-82, 2002

La púrpura hipergammaglobulinémica (PHGG), descrita en 1943 por Waldenström, es una afección caracterizada por púrpura vasculítica, pigmentada, recurrente, de miembros inferiores, con aumento policlonal de la gammaglobulina, eritrosedimentación elevada y factor reumatoideo (FR) positivo. Puede presentarse en 2 formas:

- **Primaria**^{1,2,3,4} cuando no se encuentra evidencia de enfermedad subyacente y
- **Secundaria o asociada**, principalmente al síndrome de Sjogren^{1,5} (SS) y a otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES)^{1,4,5} y la artritis reumatoidea (AR)^{1,2}; también a cirrosis hepática⁵, infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC)⁶, mieloma múltiple (MM)⁷, enfermedad de Mikulicz⁸.

CASO CLINICO

JM; 60 años, argentino.

Antecedentes personales: a los 24 años debió cambiar de oficio (sastre) por tumefacción y dolor de miembros inferiores. Tratamientos odontológicos reiterados. Várices en miembros inferiores, a predominio derecho.

Antecedentes de la enfermedad actual: se halla en tratamiento en el Servicio de Gastroenterología por una hepatopatía de larga data. Desde hace 19 años presenta

Hospital Municipal Dr. José María Penna

¹ Servicio de Dermatología

² Servicio de Clínica Médica

³ Servicio de Gastroenterología

⁴ Servicio de Anatomía Patológica



Fig. 1: Elementos purpúricos de 1 a 3 mm de diámetro, algunos confluyen, con descamación furfurácea en rodillas y piernas.

Recibido: 7-8-2001.

Aceptado para publicación: 2-3-2002.



Fig. 2: Púrpura y pigmentación reticulada residual en cara externa de antebrazo izquierdo.

púrpura recidivante en miembros inferiores, con pigmentación residual, que en los períodos de intensa reagudización se hace generalizada, respetando la cara.

Hace 16 años se determinó aumento de la fracción gamma de las globulinas.

Hace 13 años una biopsia informa: dermatitis crónica con siderofagia focal y hace 11 otra biopsia: vasculitis linfomonocitaria. Hace 11 años las transaminasas (TGO y TGP) estaban aumentadas con bilirrubina total (BT) normal; 5 años después BT: 3 g y TGO y TGP duplicadas. Se solicitó VHC que resultó positivo.

Enfermedad actual: concurre al Servicio de Gastroenterología por presentar fiebre de 39,5° C de 48 horas de evolución, sudoración profusa y astenia, decidiéndose su internación en Clínica Médica de este hospital.

Estado actual: púrpura generalizada, simétrica, con predominio en miembros inferiores desde la raíz de muslos y en abdomen, con distribución en cinturón; los elementos purpúricos son de 1 a 3 mm de diámetro (Figs. 1 y 2), no palpables ni pruriginosos; algunos confluyen y van tomando una tonalidad pardusca a marrón, que persiste en forma difusa, en dorso de pies y tobillos (Fig. 3), con descamación furfurácea generalizada. Los sucesivos brotes son semanales, precedidos de tumefacción, calor y dolor en miembros inferiores. Ictericia, sufusión hemorrágica en ojo derecho. Lesiones eritematoescamosas, se-



Fig. 3: Púrpura en miembros inferiores, la pigmentación es difusa en los 2/3 inferiores de piernas, dorso de pies y tobillos, con una tonalidad amarroada.

borreicas, en cuero cabelludo y frente. Telangiectasias faciales. Polimicroadenopatías látero-cervicales, supraclavicular izquierda e inguinales. PA: 110-70 mm Hg; pulso 74/min., regular e igual. Auscultación cardíaca: 2 ruidos en todos los focos, silencios libres. El hígado se palpa a 6 cm del reborde costal. El bazo es palpable hasta el límite externo del borde del músculo recto anterior izquierdo. Prueba del lazo: negativa.

Exámenes complementarios: hematocrito 44%; glóbulos blancos 2600/mm³; plaquetas 159.000/mm³; ERS 82 mm/1h.; glucemia 143 mg%; hepatograma: BT 4,2 mg; bilirrubina directa 1,69 mm; TGO 89 ui/l; TGP: 71ui/l; FA 415 u/l; amilasa 126 u/l; Quick 62%, 14"; KPTT 54 seg.; Coombs: -. Medulograma: rica celularidad, serie eritropoyética: 19%, serie mielopoyética 78%, sector linfocítico 1,5%, sector plasmocitario 1,5%, sector megacariocítico: presente, relación M/E: 4:1. Anticuerpos anti DNA: -; anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondrial -; serología para VHC: +; PCR para VHC: -; antígeno hepatitis B: -; VDRL: no reactiva; HIV: no reactivo; FAN: -; FR: + (512 ui/ml); látex: + (1/160); crioglobulinas: + (no se determinó el tipo); fracción gammaglobulina: 49,62% (3,76 g/dl) de aspecto policlonal, para una concentración total de proteínas (PT): 7,57 g/dl; albúmina (A): 31,01 % (2,35 g/dl); resto de las fracciones de globulinas, dentro de los límites normales. Once días después PT: 7,39; A 35,22%

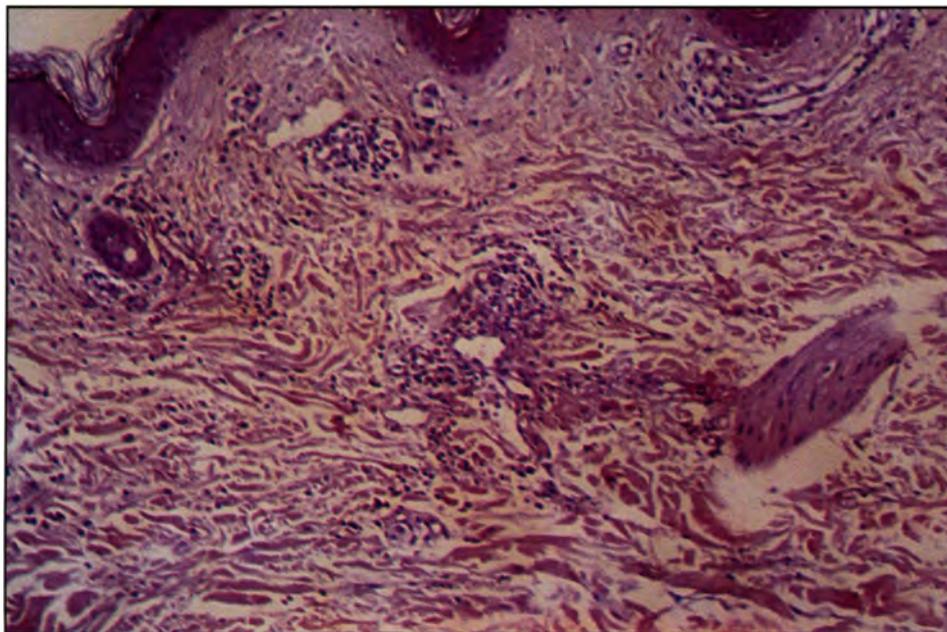
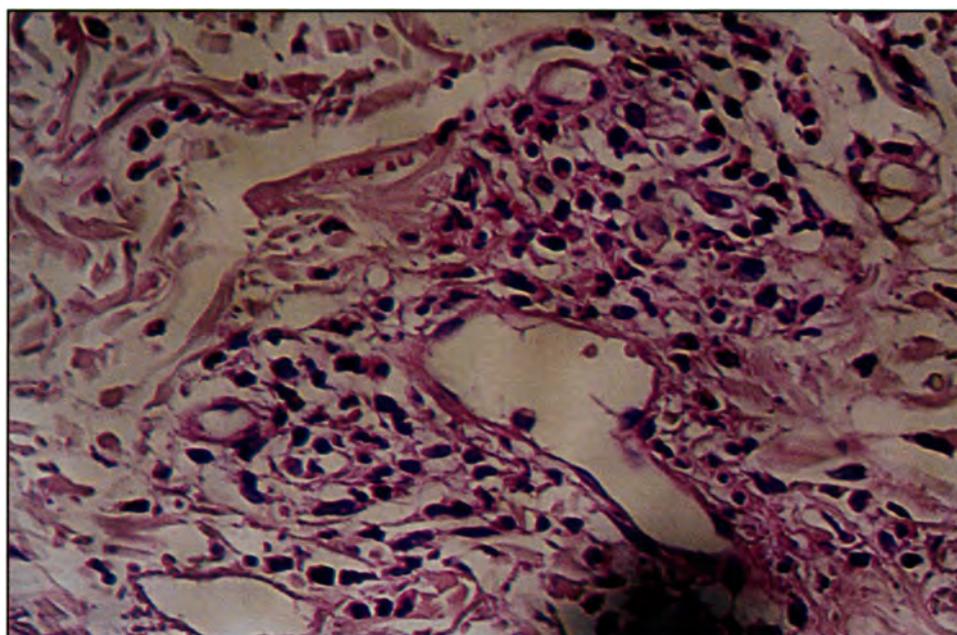


Fig. 4: (HE X10) En dermis papilar y reticular infiltrado inflamatorio que rodea pequeños vasos.

Fig. 5: (HE X40) El infiltrado inflamatorio que rodea vasos está constituido por mononucleares, neutrófilos y aislados eosinófilos, asociado con extravasación eritrocitaria y polvillo nuclear.



(2,60 g/dl); gammaglobulina: 44,67% (3,30 g/dl).
Reiterados hemocultivos: + para estreptococo viridans; médula ósea hiper celular, serie eritroide algo disminuida.

Biopsia de lesión purpúrica (Protocolo 99143): epidermis con discreta hiperqueratosis; en dermis superficial infiltrado inflamatorio a predominio mononuclear con polimorfonucleares y eosinófilos, depósito de materia fibrinoide perivascular, engrosamiento de la pared capilar, endotelios prominentes y sectores de leucocitoclasia (Figs. 4 y 5).

Ecografía abdominal: hepatomegalia leve y homogénea, signos de hipertensión portal, sin colección intrabdominal;

Vesícula biliar: múltiples macrolitiasis; esplenomega-

lia severa, homogénea

FEDA: vrices esofágicas grado II. Gastropatía hipertensiva severa.

TAC de abdomen: sinequias pleurofrénicas bibasales. Engrosamiento pleural basal izquierdo. Severa esplenomegalia homogénea difusa (Fig. 6). Hígado y páncreas conservados. Vías biliares intra y extra hepáticas de calibre habitual. Vesícula con paredes normales e imágenes hiperdensas en su luz en relación con litiasis. Siluetas renales normales. Se observan quistes uniloculares a nivel cortical de ambos riñones y pequeñas imágenes nodulares sólidas retroperitoneales (periaórticas y pericava) en relación con adenopatías.

No se hizo biopsia de hígado.

Durante la evolución aparecen soplos: sistólico 2/6 en

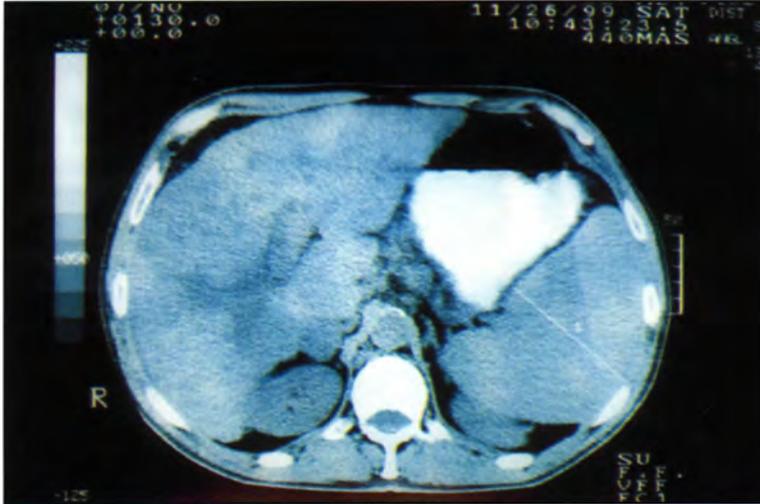


Fig. 6: TAC Esplenomegalia homogénea difusa.

Fig. 7: Pigmentación residual reticulada con distribución en cinturón.



foco aórtico y protomesosistólico en mesocardio.

Ecocardiograma: leve aumento del diámetro auricular izquierdo, función sistólica ventrículo izquierdo conservada, válvulas mitral y aórtica estructuralmente normales, sin evidencia de vegetaciones.

Las lesiones purpúricas regresaron espontáneamente con el reposo y la pigmentación residual era reticulada en la región abdominal (Fig. 7). Se llegó al diagnóstico de endocarditis infecciosa (EI) por *Streptococcus viridans* de acuerdo a los criterios de Dukes: mayores: hemocultivos positivos con microorganismos típico de EI y menores: fiebre $> 38^{\circ}$, fenómenos vasculares (hemorragia conjuntival), fenómenos inmunológicos (FR +). Se tuvieron en cuenta también los procesos infecciosos dentales y la esplenomegalia.

El tratamiento se efectuó con penicilina 12.000.000 U/día y gentamicina 160 mg/día, con buena respuesta aproximadamente al mes.

La ecematide seborreica y la descamación en miembros inferiores también se trataron.

COMENTARIOS

La púrpura vasculítica precedió a la infección crónica por VHC. Fue internado por un proceso infeccioso, febril, importante, que resultó una EI, que descompensó los valores hemáticos.

Se interpretó la leucopenia por hiperesplenismo, dado que había buena producción medular, lo mismo que de plaquetas que en un momento dado disminuyeron, con caída del Quick.

Se considera trombocitopenia una cifra inferior

a 150.000 por mm^3 aunque las hemorragias sobrevengan por debajo de 50.000. En el hiperesplenismo una trombocitopenia moderada suele acompañar a una pancitopenia global⁹.

La púrpura regresó espontáneamente con el reposo, pero es recurrente y pigmentaria; se caracterizó por un aumento marcado de gammaglobulina⁵, que se detectó tempranamente; aumento moderado de crioglobulinas y FR positivo.

La PHGG es relativamente rara. La edad media de comienzo es de 50 años, y por debajo de los 40 años cuando es primaria³; predomina en mujeres, pero cuando está asociada al VHC es más frecuente en hombres⁶.

Las estadias de pie o ejercicios físicos prolongados pueden desencadenar los brotes y estar precedidos por sensación de quemadura, hormigueo, calor, rubor, tumefacción, dolor o prurito. Los elementos purpúricos miden de 1 a 3 mm, pueden ser palpables y confluir; son por lo general simétricos, afec-

tan las piernas y con menor intensidad otras partes de la superficie cutánea.

Evoluciona por brotes que duran días, con intervalos de días, meses o años¹⁰. Las lesiones cutáneas por lo general se decoloran y dejan pigmentación pardusca a marrón, que, a veces, dibuja un retículo^{4 11} o es difusa, con descamación furfurácea⁴. Habitualmente regresan espontáneamente.

La prueba del lazo puede ser positiva o negativa.

El laboratorio muestra, en el proteinograma por electroforesis, la albúmina normal o disminuida, un aumento de las globulinas, a favor de la fracción gamma, mayor de 20%, (normal: 14-17%)⁶.

La hipergammaglobulina es policlonal debido a un aumento de los niveles de Ig G y menor elevación de Ig A e Ig M¹² o mayor de Ig A y menor de Ig G¹⁰.

Un caso de púrpura hiperglobulinémica, mieloma múltiple, hiperlipemia y xantomatosis tenía un aumento de la fracción beta de las globulinas, pero el autor cita dos casos de PHGG con una elevación del colesterol sérico, de las series de Sachs de 11 casos de mieloma⁷.

La eritrosedimentación se eleva a 100 mm o más la primer hora; la anemia es discreta. En pocos casos se ha descrito leucopenia³. La médula ósea está dentro de los límites normales; el FR es positivo (por el test del látex), con una frecuencia similar a la de la AR^{4 10 12}.

Las crioglobulinas (CG) II y III pueden ser positivas o negativas.

Debe solicitarse el VHC y también los Anti-Ro/SSA por la frecuente asociación con SS. Pueden ser útiles en el pronóstico, por la posibilidad del desarrollo posterior del SS en PHGG primarias¹.

La histopatología muestra una vasculitis leucocitoclástica: dermis con infiltración perivascular de polimorfos y eosinófilos y extravasación de glóbulos rojos y leucocitoclasia¹⁰ en fase aguda y vasculitis linfomonocitaria en etapas tardías⁴.

Por inmunofluorescencia directa se halló en las paredes de los vasos sanguíneos: Ig A¹⁰; fibrinógeno B₁C, Ig M y baja concentración de Ig G³; Ig M; C3²; Ig G, Ig M y C3⁶.

La frecuente asociación con SS, LES y poliartritis, junto con el FR positivo y la anormalidad de las inmunoglobulinas, sugiere una base autoinmune de la enfermedad. El daño vascular se debería a inmunocomplejos circulantes compuestos de gammaglobulina y antigammaglobulina. El componente de esos complejos es usualmente Ig G, aunque Ig A ha sido demostrada¹⁰.

El hecho de que la vasculitis en la PHGG esté confinada a la piel sugiere que factores refrigerantes pueden jugar un rol en su patogenia, análoga a la púrpura crioglobulinémica mixta que forma, con otras inmunoglobulinas circulantes o proteínas, complejos que precipitan con el frío en los vasos

cutáneos superficiales¹⁰. Nos preguntamos si no son una misma entidad, como se ha sugerido³.

La crioglobulinemia mixta es una enfermedad sistémica, con una tríada clínica: púrpura, astenia y artralgiás, con complicaciones viscerales, tales como hepáticas y renales¹³.

Las CG son de tres tipos:

Tipo I: inmunoglobulina monoclonal, en general Ig G o Ig M, se asocia a síndromes mieloproliferativos (macroglobulinemia de Waldenström, linfomas, etc.).

Tipo II: FR: Ig M monoclonal ligada a Ig A autóloga, constituye complejos inmunes.

Tipo III: FR: Ig G policlonal ligado a componente sérico, no inmunoglobulinas.

Las crioglobulinemias II y III se clasifican en: esenciales (sin causa identificada) y mixtas secundarias (si existe infección o enfermedad inmune subyacente).

Varias formas de vasculopatías han sido asociadas con la infección de VHC y en muchos casos la hipergammaglobulinemia y también las crioglobulinemias mixtas¹⁰ están relacionadas con disfunción hepática crónica⁶.

La infección por el VHC se asocia con la crioglobulinemia mixta^{10 13 14} o la tipo II^{15 16} y la vasculitis leucocitoclástica^{11 13}, necrotizante¹⁵ o linfocítica¹¹.

Las vasculitis en la infección crónica por el VHC son probablemente el resultado de las CG¹¹ y concomitantes gammaglobulinas séricas aumentadas¹⁰; resultaría entonces que la púrpura crioglobulinémica y la PHGG serían en estos casos una misma entidad³.

La evolución de la PHGG es crónica y recurrente; las formas primarias pueden preceder en años a las secundarias en que el pronóstico deja de ser benigno, siendo necesario un prolongado y cuidadoso seguimiento¹⁶.

El diagnóstico diferencial se puede hacer con la dermatosis pigmentaria progresiva de Schamberg, que predomina en el sexo masculino a cualquier edad. Se observan los denominados "granos de pimienta de cayena" que son puntos de color rubí¹⁷, en la periferia de las manchas de tinte anaranjado a pardusco. Cursa con laboratorio normal, excepto una posible hipercolesterolemia y se manifiesta como una capilaritis. Con la púrpura crioglobulinémica, cuando las gammaglobulinas séricas no están aumentadas; con la macroglobulinemia de Waldenström, en que no se observa púrpura, sino hemorragias, como epistaxis, gingivorragias, trombosis y por el hallazgo de la macroglobulinemia.

El tratamiento de la PHGG puede no ser necesario; algunos autores propician régimen de aspirina y dipiridamol², que es un antiagregante plaquetario; antiinflamatorios no esteroideos; prednisolona⁶; citostáticos como el clorambucilo, la tioguanina; plasmaféresis, pero su alto costo lo hace cuestionable²; hidroxiclороquina, compuestos de oro⁶.

BIBLIOGRAFIA

1. Goltz, R.W.; Miyagawa, S.; Fukumoto, T.; Kanauchi, M.; Masunaga, I.; Fujimoto, T.; Dohi, K.; Shirai, T.: Hypergammaglobulinaemic purpura of Waldenström and Ro/SSa autoantibodies. **Br J Dermatol** 1996; 134: 919-923.
2. Olmstead, A.D.; Zone, J.J.; La Salle, B.; Krueger, G.G.: Immune complexes in the pathogenesis of hypergammaglobulinemic purpura. **J Am Acad Dermatol** 1980; 3:174-179.
3. Sonnenblick, M.; Gelmont, D.; Jacobsohn, W.Z.; Rachmilewitz, E. Hypergammaglobulemic purpura and cryoglobulinemia. **J Dermatol** 1978; 5: 103-106.
4. Stringa, S.; Peppe, H.; Stringa, O.; Bianchi, C.; Jaimovich, L.; Bermejo, I.: Púrpura por hipergammaglobulinemia. **Arch Argent Dermatol** 1988; 38: 171-181.
5. Castellanos, H.; Malamud, S.W.; Huberman, E.D.; Puchulu, F.E.: Púrpura hiperglobulinémica. **Prensa Médica Argentina** 1960; 47: 1315-1320.
6. Yamamoto, T.; Yokoyama, A: Hypergammaglobulinemic purpura associated with Sjögren's syndrome and chronic C type hepatitis. **J Dermatol** 1997; 24: 7-11.
7. Savin, R.C: Hyperglobulinemic purpura terminating in myeloma, hyperlipemia, and xanthomatosis. **Arch Dermatol** 1965; 92: 679-686.
8. Goltz, R.W.; Good, R.A.: Benign Hyperglobulinemic Purpura. **Arch Dermatol** 1961; 83: 80-93.
9. Barros, C.A.: Diagnóstico diferencial de las púrpuras trombocitopénicas. **Arch Argent Dermatol** 1980; 30:267-274.
10. Perks, W.H.; Green, F.; Gleeson, M.H.: A case of purpura hyperglobulinaemia of Waldenström studied by skin immunofluorescence. **Br J Dermatol** 1974; 91: 563-568.
11. Pakula, A.S; Garden J.M.; Roth, S.I.: Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with Hepatitis C virus infection. **J Am Acad Dermatol** 1993; 28. 850-853.
12. Carr, R.D.; Heisel, E.B.: Purpura Hyperglobulinemia. **Arch Dermatol** 1966; 94: 536-541.
13. Buezo, G.F; García-Buey, M.; Ríos-Buceta, L.; Borque, M.J.; Aragües, M.; Daudén, E.: Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis with hepatitis C virus infection. **Int J Dermatol** 1996; 35: 112-115.
14. Rémond, B.; Reygagne, P.; Aractingi, S.; Dubertret, L.: Vasculite cutanée avec cryoglobulinémie mixte au cours d'une hépatite chronique C. **Ann Dermatol Venerol** 1992; 119: 827-91.
15. Daoud, M.S.; El-Azhary, R.A.; Gibson, L.E.; Lutz, M.E.; Daoud, S.: Chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, and cutaneous necrotizing vasculitis. **J Am Acad Dermatol** 1996; 34: 219-223.
16. Tan, E.; Ng, S.K.; Tan, S.H.; Wong, G.C.: Hypergammaglobulinaemic Purpura presenting as reticulate purpura. **Clin Exp Dermatol** 1999; 24: 469-472.
17. Cabrera, H.N.: Dermatoses purpúricas pigmentadas idiopáticas. **Arch Argent Dermatol** 1980; 30: 249-252.

Dirección postal:
M.S. San Martín
Medrano 917. 2º C
1197 Buenos Aires