

# Síndrome de crioglobulinemia mixta secundario a brucelosis. Reporte de un caso.

**Mixed cryoglobulinemia (MC) syndrome secondary to Brucellosis. A case report.**

Ticse Aguirre Ray<sup>1</sup>, Varela Pinedo Luis<sup>2</sup>, Berrocal Kasay Alfredo<sup>3</sup>, Gotuzzo Herencia Eduardo<sup>4</sup>, Delgado Malaga Sandra.

## RESUMEN

La brucelosis produce diversas manifestaciones clínicas muchas de las cuales son secundarias a alteraciones del sistema inmune desencadenadas por esta infección. Presentamos el caso de una paciente mujer de 71 años de edad que ingresó por un cuadro clínico de fiebre y púrpura, en quien se diagnosticó síndrome de crioglobulinemia mixta por infección brucelar. Este es el quinto caso que se reporta en el mundo. A pesar que la causa mas frecuente de púrpura por crioglobulinemia mixta es infección por VHC, se resalta que se debe sospechar de brucelosis especialmente cuando se presente con fiebre. (*Rev Med Hered 2007;18:34-38*).

**PALABRAS CLAVE:** Crioglobulinas, brucelosis, vasculitis.

## SUMMARY

Brucellosis produces diverse clinical manifestations many of which are secondary to alterations of the immune system triggered by this infection. We present the case of a patient, 71 years old female, admitted for a clinical picture of fever and purpura, in whom we diagnosed Mixed Cryoglobulinemia Syndrome secondary to brucellosis. This is the fifth case that is reported in the world. Even though the most frequent cause of purpura secondary to mixed cryoglobulinemia is Hepatitis C Virus (HCV) infection, brucellosis has to be ruled out especially when the patient comes complaining of fever. (*Rev Med Hered 2007;18:34-38*).

**KEY WORDS:** Cryoglobulins, brucellosis, vasculitis.

<sup>1</sup> Médico Asistente Departamento de Medicina, Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

<sup>2</sup> Médico Asistente Departamento de Medicina, Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado-Universidad Peruana Cayetano Heredia.

<sup>3</sup> Médico Asistente Departamento de Medicina, Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado-Universidad Peruana Cayetano Heredia.

<sup>4</sup> Médico Asistente Departamento de Enfermedades Transmisibles y Dermatológicas, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt. Profesor de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

## INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una zoonosis de distribución mundial siendo la *B. melitensis* la responsable de la mayoría de casos en el mundo y cerca del 99% en el Perú (1). La afección articular es la presentación clínica más frecuente (2), sin embargo existen formas raras como es el caso de púrpura por crioglobulinemia.

La crioglobulinemia es una vasculitis de vasos pequeños y medianos que se produce por la presencia de inmunoglobulinas circulantes que precipitan a temperaturas menores de 37°C (crioglobulinas). Se clasifica de acuerdo a la composición del precipitado en tres formas: crioinmunoglobulinemia monoclonal (Tipo I) compuesta por inmunoglobulina monoclonal simple, crioglobulinemia mixta compuesta por una mezcla de IgG policlonal y factor reumatoide IgM monoclonal (Tipo II) o policlonal (Tipo III). Este tipo de clasificación tiene una buena correlación clínica y etiológica. El tipo I está asociado a enfermedades linfoproliferativas y mieloma múltiple; mientras que los tipos II y III están asociadas a enfermedades del tejido conectivo e infecciones (3,4).

Entre el 70 a 100% de los casos de crioglobulinemia mixta son causadas por infección por virus de la hepatitis C (VHC), sin embargo se han reportado casos secundarios a brucelosis, siendo lo más característico de estos la púrpura y fiebre (5,6). Esto último lo puede

diferenciar del cuadro clínico asociado a VHC.

Presentamos el caso de una paciente que ingresó por un cuadro dérmico con lesiones púrpuricas y fiebre, secundario a síndrome de crioglobulinemia mixta por brucelosis.

### Caso clínico

Paciente mujer de 71 años, natural de Ancash y procedente de Lima fue admitida por presentar un cuadro de cinco meses de evolución. Presentó inicialmente lesiones eritematovioláceas en extremidades asociado prurito local. Estas lesiones fueron de presentación intermitente con periodos de remisión parcial. Dos meses antes del ingreso se incrementan en extensión y se tornan dolorosas. El compromiso más extenso y severo fue en miembros inferiores. Dos semanas antes del ingreso se añadieron lesiones purpúricas en cara y sensación de alza térmica no cuantificada. Debido al cuadro clínico la paciente fue hospitalizada para estudio. Como antecedente importante la paciente presentaba consumo regular de queso fresco de cabra.

Al examen físico la paciente estaba febril (T:38,3°C) y los hallazgos resaltantes estuvieron en piel (Figura N°1): Lesiones púrpuricas y costrosas, algunas ampollares, de bordes redondeados de 7x5cm de diámetro variable, con predominio en miembros inferiores; en otras se evidenció ulceración, signos de

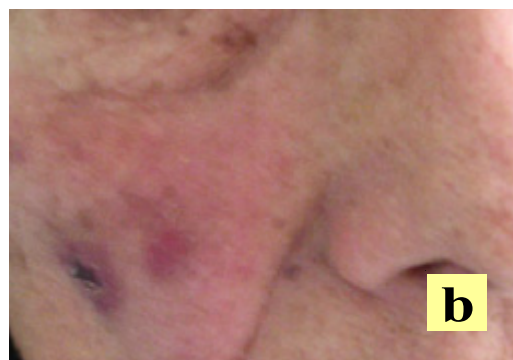


Figura N°1. Lesiones tipo púrpura en cara y extremidades con predominio de miembros inferiores (a y b). Algunas lesiones se presentaron con bulas (c).

sobreinfección con mal olor.

La púrpura se localizó en las regiones malares, pabellón auricular derecho y en codo izquierdo. Además presentó edema leve en miembros inferiores.

Hallazgos de laboratorio: hematocrito:36%; leucocitos en  $4500/\text{mm}^3$  (valor normal:  $5-10 \times 10^3$ ); plaquetas:  $400 \times 10^3$  (valor normal:  $150-500 \times 10^3$ ); globulinas séricas:3,5g/dl (valor normal: 2,0-3,5); Albúmina:3,3g/dl (valor normal: 3,5-5,0). Las pruebas de función hepática (Transaminasas, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina y bilirrubinas) y renal (urea, creatinina, examen completo de orina y proteinuria de 24 horas) estuvieron en límites normales. Se halló una elevada velocidad de sedimentación globular (55mm/s; valor normal <15mm/s) y crioglobulinemia (900 $\mu\text{g/ml}$ ; Valor normal <600 $\mu\text{g/ml}$ ). Las crioglobulinas fueron de tipo III (policlonal IgG-IgA-IgM).

En la biopsia de piel se evidenció múltiples vasos con trombosis intraluminal, además de extravasación de glóbulos rojos y polvo nuclear focal. Estos hallazgos corresponden a una vasculitis oclusiva y leucocitoclástica (Figura N°2).

Se obtuvieron valores normales en las siguientes pruebas séricas: beta glicoproteína IgM, antiDNA—de doble cadena, anticoagulante lúpico, anticardiolipina (IgM e IgG), anticuerpo antinuclear (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factor

reumatoide y proteínas C y S. En la ecografía abdominal se halló leve hepatomegalia y el proteinograma electroforético fue normal.

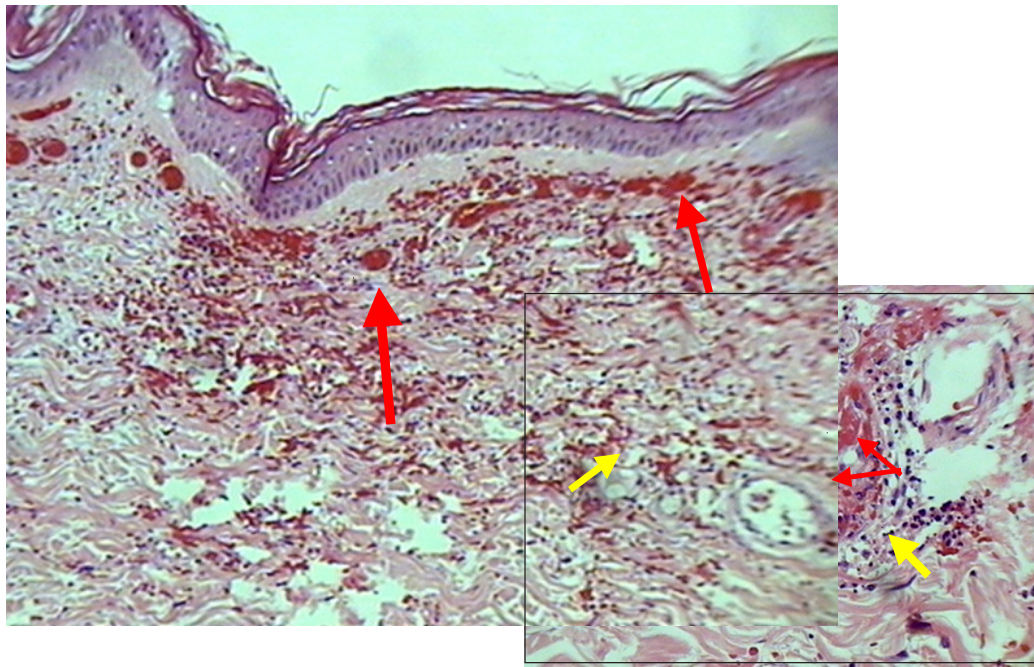
Las pruebas de ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas (ELISA) para virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis B (VHB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), fueron no reactivos. Las aglutinaciones para brucella fueron positivas: 1/400 en tubo y 1/200 en placa. El mielocultivo fue negativo. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de ELISA IgG fueron positivas para brucella.

La paciente desde el ingreso recibió prednisona 60 mg/día por la sospecha de un cuadro de vasculitis; y ceftriaxona 2gr/día por la presencia de signos de infección de las lesiones. Luego del resultado de las aglutinaciones positivas para brucella recién se tomó muestra para mielocultivo e inició doxiciclina y amikacina. Después de dos semanas la paciente fue dada de alta con evolución favorable.

A los dos meses se encontró crioglobulinas séricas en límites normales (420 $\mu\text{g/ml}$ ; Valor normal <600 $\mu\text{g/ml}$ ).

## DISCUSIÓN

Se sabe que la infección por *brucella sp.* produce daño sistémico y diversas manifestaciones clínicas, principalmente articulares. Esta infección desencadena una respuesta inmune anormal tanto celular como hu-



**Figura N°2. Biopsia de piel. Se observa múltiples vasos con trombosis (flechas rojas) con extravasación de glóbulos rojos y el polvo nuclear focal (flechas amarillas). Estos hallazgos se deben a crioglobulinemia.**

moral con producción de inmunocomplejos. Manifestaciones tales como la glomerulonefritis, hepatitis, uveitis y artritis, secundarios a brucelosis, son producidas por la acción de inmunocomplejos (7). Esto también se ha descrito en casos de vasculitis por crioglobulinemia.

La vasculitis por crioglobulinemia compromete generalmente los vasos de pequeño calibre (arteriolas, capilares y venulas) y con menor frecuencia los de mediano calibre. Se produce por el depósito de inmunocomplejos circulantes, principalmente crioglobulinas, además de factores del complemento en las paredes vasculares.

La vasculitis por crioglobulinemia es una rara forma de presentación de brucelosis, y solo existen cinco casos reportados en la literatura mundial (incluido el nuestro) los tres primeros reportados en el Perú y uno en España (5,6).

En 1989, el Grupo Italiano para el estudio de crioglobulinemia propuso los criterios para el diagnóstico y clasificación de este síndrome (8). Estos criterios son los más aceptados en la actualidad, y comprende criterios clínicos, anatomopatológicos y de laboratorio. Se denominan criterios mayores o menores (Tabla N°1), siendo la púrpura ortostática, la vasculitis leucocitoclástica y la crioglobulinemia claves para el diagnóstico de síndrome de crioglobulinemia.

El cuadro clínico clásico de crioglobulinemia mixta se asocia entre un 70 a 100% a virus hepatitis C (VHC), se presenta con púrpura (90%), hepatomegalia (70%), artralgias (60%), astenia (60%) y esplenomegalia (50%).

También se puede hallar polineuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, derrame pleural y pericarditis. El sexo femenino es el más afectado; el promedio de

**Tabla N°1. Criterios propuestos para el diagnóstico de crioglobulinemia mixta.**

Criterios	Mayores	Menores
Serología	Crioglobulinemia mixta C4 bajo	Factor reumatoide positivo HCV HBV
Patológico	Vasculitis leucocitoclástica	Infiltrados de células B (hígado y/o médula ósea)
Clínico	Púrpura	Hepatitis crónica Glomerulonefritis membranoproliferativa Neuropatía periférica Ulceras en piel

**Diagnóstico "definitivo" de síndrome de crioglobulinemia mixta:**  
 (a) Crioglobulinas séricas (± bajo C4) + púrpura + vasculitis leucocitoclástica.  
 (b) Crioglobulinas séricas (± bajo C4) + 2 síntomas menores + 2 menores serológico/patológico

edad es de 50 años; y el tiempo de enfermedad es prolongado, 10 años en promedio (3,4,8).

En los casos de síndrome de crioglobulinemia secundario a infección brucelar (Tabla N°2) los síntomas que predominan son la púrpura (los cinco casos) y fiebre (cuatro casos). La fiebre no es reportado en el cuadro clásico de crioglobulinemia mixta. También se presenta hepatomegalia, esplenomegalia y dolor abdominal. Sólo un paciente presentó a la vez ascitis, edema e insuficiencia renal. Predomina el sexo femenino. A diferencia del cuadro clásico, el tiempo de enfermedad es mucho más corto (4,5 meses en promedio) y corresponde a un curso subagudo o agudo de brucelosis. Todos los pacientes tuvieron serología negativa para VHC.

En cuatro casos se demostró *Brucella melitensis*. En el quinto caso (el nuestro) el mielocultivo fue negativo, esto se puede deber al uso de antibióticos previo a la muestra de mielocultivo. Sin embargo las aglutinaciones y el ELISA IgG fueron positivas para brucella. Estas pruebas tienen alta especificidad y mayor sensibilidad (92% y 98% respectivamente) que el hemocultivo y mielocultivo para el diagnóstico de brucelosis en los cuadros agudos y subagudos (9). Además se obtuvo resultado positivo por uso de la reacción en cadena de la polimerasa. Se conoce que el 99% de los casos reportados en el Perú son por *B melitensis* (1) por lo que es bastante probable que este caso también se deba a esta especie.

**Tabla N°2. Datos demográficos, clínicos, serológicos y viral de los 5 pacientes con crioglobulinemia mixta por brucelosis.**

Características	Número	Promedio
Total de pacientes	5	
Edad promedio (rango)(años)		42 (17 - 71)
Tiempo de enfermedad (rango)(meses)		4,5 (3 - 5)
Sexo (mujeres/varones)	4/1	
Púrpura	5	
Fiebre	4	
Hepatomegalia	5	
Esplenomegalia	3	
Dolor abdominal	2	
Edemas	2	
Ascitis	1	
Náuseas/vómitos	1	
Baja de peso	1	
Insuficiencia renal	1	
Crioglobulinemia mixta tipo III	5	
Crioglobulinemia tipo I o tipoII	ninguno	
C3 bajo	5	
Factor reumatoide	4	
Anticuerpos anti-VHC	Ninguno	
Serología VHB	ninguno	

Los casos reportados de crioglobulinemia por brucelosis han tenido buena respuesta al tratamiento con corticoides y antibióticos. Se recomienda el uso de prednisona 1mg/kg. Las tetraciclinas son de elección en especial la doxiciclina por su mejor tolerancia y menos efectos colaterales. Para disminuir las recaídas se prefiere terapia combinada con otro antibiótico (amiglicósido o rifampicina). Nosotros preferimos agregar un aminoglucósido debido a que la rifampicina puede disminuir los niveles séricos y la vida media de la doxiciclina y esto favorecer las recaídas. El pronóstico es bueno y la resolución es completa.

Aunque el número de pacientes con síndrome de crioglobulinemia mixta por brucelosis es pequeño, se deben resaltar estos hallazgos. En un paciente con púrpura y fiebre, con curso subagudo o agudo de enfermedad, asociado a crioglobulinemia se debe plantear brucelosis como diagnóstico más probable.

#### **Correspondencia:**

Ray Ticse Aguirre.  
Servicio de Medicina Interna.  
Departamento de Medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia.  
Lima Perú.  
Correo electrónico: rayticse@yahoo.com

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. Evaluation of diagnostic methods in brucellosis. Value of bone marrow culture. *J of Inf Dis* 1986;153:122-125.
2. Gotuzzo E, Alarcón G, Bocanegra T, et al. Articular involvement in human brucellosis: A retrospective analysis of 304 cases. *Semin Arthr Rheum* 1982; 12: 245 – 55.
3. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology* 2006; 18:54–63.
4. Dammacco F, Sansonno D, Piccolli C, et al. The cryoglobulins: an overview. *Europ J Clin Invest* 2001; 31: 628–38.
5. Hermida I, García F, Ramos C, et al. Vasculitis necrosante como manifestación cutánea de brucelosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12: 515 - 6
6. Yrribaren J, López L. Cryoglobulinemia and cutaneous vasculitis in human brucellosis. *J Clin Immunol* 1987; 7: 471-74
7. Gotuzzo E, Carrillo C. Brucella. In: Gorbach S, Bartlett J, Blacklow N. Editors. *Infectious Disease*. Philadelphia:WB Saunders Company; 1998. p. 1837-45.
8. Ferri C, Zignego A, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55:4-13
9. Sauret J, Vilissova N. Human brucellosis. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15:401-6.

Recibido: 21/08/06  
Aceptado para publicación: 27/02/07