

CRIOGLOBULINEMIA: A PONTA DO ICEBERG

Dr.^a Raquel Silva

Orientadora de Formação: Dr.^a Fernanda Paixão Duarte

Serviço Medicina 2 | Diretor de Serviço: Dr. Fernando Aldomiro

Sessão Clínica do HFF – 2 Março 2017



Caso Clínico 1

- Mulher, 60 anos, leucodérmica
- MC: vasculite dos membros inferiores e dorso com agravamento com exposição ao frio + parestesias dos membros inferiores
- AP:
 - ✓ Hipertensão arterial
 - ✓ Hipotireoidismo
 - ✓ Artrite reumatóide, abandonou seguimento (IPR)
 - ✓ Tabagismo
 - ✓ Cirrose hepática Child-Pugh A
 - ✓ Infecção por HCV desde 2008, com diagnóstico presuntivo de CHC (critérios imagiológicos + laboratoriais)
 - ✓ Seguimento em consulta de Oncologia – Dr.^a Teresa Fiúza. Sem terapêutica dirigida ao CHC
- Medicação habitual: Atenolol+Clortalidona 100+25mg id; Furosemida 40mg id; Espironolactona 100mg id; Alopurinol 300 mg id; Prednisolona 5mg id

Caso Clínico 1

Queixas:

- ✓ Astenia
- ✓ Artralgias a nível dos punhos, cotovelos e coluna dorso-lombar
- ✓ Parestesias a nível dos membros inferiores

Exame objetivo:

- ✓ Hipertensa
- ✓ Sem semiologia de ascite
- ✓ Edema bimalleolar
- ✓ *Rash* eritematoso com púrpura palpável dispersos pelos membros e dorso
- ✓ Diminuição da sensibilidade superficial em meia alta (bilateral)

Caso Clínico 1



Caso Clínico 1

| Parâmetros | Valores | Parâmetros | Valores |
|--|--|-------------------------------|----------------------|
| Hemoglobina VGM HGM | 10,7 g/dL 86,5 fL 27,7 pg | Fator Reumatóide | 44 UI/mL |
| | | Ac anti-dsDNA | negativo |
| | | Anticoag lúpico/razão | 72,5 seg/2,0 |
| Leucócitos | 9 x10 ⁹ /L | IgA | 128 (70-400 mg/dL) |
| Plaquetas | 197 x10 ⁹ /L | IgG | 1040 (70-1600 mg/dL) |
| VS | 92 mm/h | IgM | 248 (40-230 mg/dL) |
| PCR | <0,29 mg/dL | CL livres Kappa | 186 (170-370 mg/dL) |
| Creatinina Ureia | 1,2 mg/dL 69 mg/dL | CL livres Lambda | 69,2 (90-210 mg/dL) |
| | | Relação K/L | 2,6 (1,3-2,7) |
| ANA | 1/160 | GOT | 120 U/L |
| | | GPT | 136 U/L |
| | | FA | 147 U/L |
| | | GGT | 213 U/L |
| c-ANCA p-ANCA | negativo negativo | Pesquisa de Crioglobulinas | Positiva |
| Fração C ₃ Fração C ₄ CH ₅₀ | 63 (90-180 mg/dL) 9,1 (10-40 mg/dL) 28,0 (31,6-57,6 U/mL) | | |

Caso Clínico 1

| Parâmetros | Valores | Parâmetros | Valores |
|--|--|---------------------------------------|----------------------|
| Hemoglobina VGM HGM | 10,7 g/dL 86,5 fL 27,7 pg | Fator Reumatóide | 44 UI/mL |
| | | Ac anti-dsDNA | negativo |
| | | Anticoag línico/razão | 72,5 seg/2,0 |
| Leucócitos | 9.100/mm ³ | | |
| Plaquetas | 228 | | 228 (70-400 mg/dL) |
| VS | | | 1040 (70-1600 mg/dL) |
| PCR | | | 148 (40-230 mg/dL) |
| Creatinina Ureia | | | 1,6 (170-370 mg/dL) |
| | | | 1,2 (90-210 mg/dL) |
| ANA | | | 1,5 (1,3-2,7) |
| | | | 20 U/L |
| | | | 36 U/L |
| | | | 147 U/L |
| | | GGT | 212 U/L |
| c-ANCA p-ANCA | negativo negativo | Pesquisa de Crioglobulinas | Positiva |
| Fração C ₃ Fração C ₄ CH ₅₀ | 63 (90-180 mg/dL) 9,1 (10-40 mg/dL) 28,0 (31,6-57,6 U/mL) | | |

Caraterização:
IgM +
IgG +
IgA +

Caso Clínico 2

- Mulher, 39 anos, leucodérmica
- MC: lesões eritematosas e pruriginosas nos membros inferiores com agravamento com exposição ao frio + astenia
- AP:
 - ✓ Seguimento em ORL por rinorreia e obstrução nasal
- Medicação habitual: antihistamínicos

Caso Clínico 2

Queixas:

- ✓ Poliartralgias das mãos, joelhos e coxofemorais

Exame objetivo:

- ✓ Vasculite dos membros inferiores

- ✓ Poliartrite

Caso Clínico 2



Caso Clínico 2

| Parâmetros | Valores | Parâmetros | Valores |
|---------------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------|
| Hemoglobina VGM HGM | 11,8 g/dL | Fator Reumatóide | negativo |
| | 96,6 fL | Ac anti-dsDNA | negativo |
| | 30,7 pg | Ac anti-SSA | negativo |
| Leucócitos | 6 x10 ⁹ /L | Ac anti-SSB | negativo |
| Plaquetas | 270 x10 ⁹ /L | IgA | 161 (70-400 mg/dL) |
| VS | 7 mm/h | IgG | 893 (70-1600 mg/dL) |
| PCR | 0,079 mg/dL | IgM | 193 (40-230 mg/dL) |
| Creatinina Ureia | 0,78 mg/dL | CL livres Kappa | 219 (170-370 mg/dL) |
| | 33 mg/dL | CL livres Lambda | 122 (90-210 mg/dL) |
| | | Relação K/L | 1,7 (1,3-2,7) |
| ANA | negativo | HIV | negativo |
| | | HCV | negativo |
| c-ANCA p-ANCA | negativo negativo | Pesquisa de Criglobulinas | Positiva |
| Fração C3 Fração C4 CH50 | 79 (90-180 mg/dL) 30,8 (10-40 mg/dL) 69 (23-60 U/mL) | | |

Caso Clínico 2

| Parâmetros | Valores | Parâmetros | Valores |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|
| Hemoglobina VGM HGM | 11,8 g/dL 96,6 fL | Fator Reumatóide | negativo |
| | | Ac anti-dsDNA | negativo |
| | | | negativo |
| Leucócitos | | | negativo |
| Plaquetas | | | 1 (70-400 mg/dL) |
| VS | | | 3 (70-1600 mg/dL) |
| PCR | | | 3 (40-230 mg/dL) |
| Creatinina Ureia | | | 9 (170-370 mg/dL) |
| | | | 2 (90-210 mg/dL) |
| | | | (1,3-2,7) |
| ANA | negativo | HIV | negativo |
| | | HCV | negativo |
| c-ANCA | negativo | | |
| p-ANCA | negativo | | |
| Fração C3 | 79 (90-180 mg/dL) | Pesquisa de | Positiva |
| Fração C4 | 30,8 (10-40 mg/dL) | Crioglobulinas | |
| CH50 | 69 (23-60 U/mL) | | |

Caraterização:

IgM +

IgG +

IgA +

Caso Clínico 3

- Mulher, 67 anos, leucodérmica
- AP:
 - ✓ Hipertensão arterial
 - ✓ Hipotireoidismo
 - ✓ Fibromialgia, com seguimento em consulta da dor
 - ✓ Doença de Parkinson, seguimento em NRL
 - ✓ Diabetes mellitus tipo 2
 - ✓ Gamapatia monoclonal IgM Kappa, de significado indeterminado
 - ✓ Dois internamentos prévios por PAC (HPV/HFF)
- Medicação habitual: Metformina 800mg id; Hidromorfona 16mg id; Levodopa/Carbidopa 100/25mg tid; Ácido acetilsalicílico 150mg id; Zofenopril 30mg id; Deflazacorte 15mg id
- MC: enviada para consulta por suspeita de Doença Autoimune (Crioglobulinas +)

Caso Clínico 3

- MC: enviada para consulta por suspeita de Doença Autoimune (Crioglobulinas +)

Queixas:

- ✓ Artralgias dos punhos e joelhos
- ✓ Astenia e anorexia
- ✓ Edema dos membros inferiores
- ✓ Sem lesões cutâneas, Raynaud ou rigidez matinal

Exame objetivo: sem alterações, nomeadamente sinais de artrite ou vasculite

Caso Clínico 3

| Parâmetros | Valores | Parâmetros | Valores |
|---|---|---|--|
| Hemoglobina VGM HGM | 13,9 g/dL | Fator Reumatóide | negativo |
| | 89,7 fL | Ac anti-dsDNA | negativo |
| | 31,0 pg | Ac anti-SSA | negativo |
| Leucócitos | 7,03 x10 ⁹ /L | Ac anti-SSB | negativo |
| Plaquetas | 238 x10 ⁹ /L | Ac anti-Sm | negativo |
| VS | 63 mm/h | Ac Lúpico | negativo |
| PCR | 2,31 mg/dL | IgG IgM IgA | 58,3 (70-1600 mg/dL) |
| Creatinina Ureia | 0,80 mg/dL 25 mg/dL | | 1600 (40-230 mg/dL) |
| ANA | 1/160 | CL livres Kappa CL livres Lambda Relação K/L | 295 (170-370 mg/dL) 57 (90-210 mg/dL) 5,22(1,3-2,7) |
| HIV HCV | negativo negativo | Imunofixação sérica | Gamapatia monoclonal IgM Kappa |
| Fração C3 Fração C4 CH50 | 83 (90-180 mg/dL) 0,3 (10-40 mg/dL) 4,9 (23-60 U/mL) | Pesquisa de Crioglobulinas | Positiva |

Caso Clínico 3

| Parâmetros | Valores | Parâmetros | Valores |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Hemoglobina VGM HGM | 13,9 g/dL | Fator Reumatóide | negativo |
| | 89,7 fL | Ac anti-dsDNA | negativo |
| | 31,0 pg | Ac anti-SSA | negativo |
| Leucócitos | 7,03 x10 ⁹ /L | Ac anti-SSB | negativo |
| Plaquetas | | | negativo |
| VS | | | negativo |
| PCR | | | 8,3 (70-1600 mg/dL) |
| Creatinina | | | 600 (40-230 mg/dL) |
| Ureia | | | 3 (70-400 mg/dL) |
| ANA | | | 95 (170-370 mg/dL) |
| | | | 7 (90-210 mg/dL) |
| | | | 5,22(1,3-2,7) |
| HIV | negativo | Imunofixação sérica | Gamapatia monoclonal IgM Kappa |
| HCV | negativo | | |
| Fração C3 | 83 (90-180 mg/dL) | Pesquisa de Crioglobulinas | Positiva |
| Fração C4 | 0,3 (10-40 mg/dL) | | |
| CH50 | 4,9 (23-60 U/mL) | | |

**Caraterização:
IgM +**

Caso Clínico 3

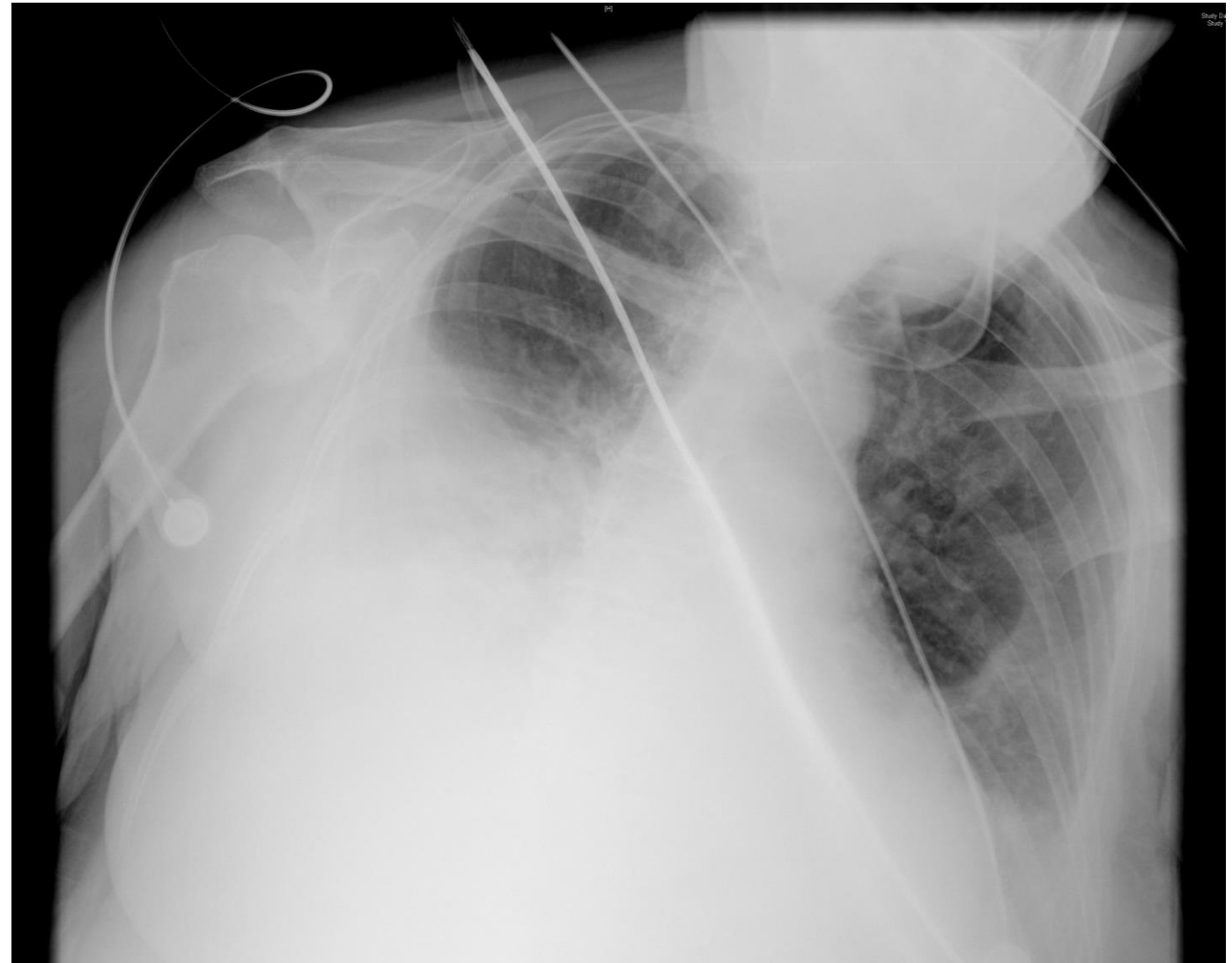
Jan 2012 – Internamento por:

- ✓ Dispneia
- ✓ Tosse produtiva com expectoração mucopurulenta
- ✓ Astenia e anorexia

Exame objetivo:

- ✓ Hipoxemia
- ✓ AP: MV diminuído com ferveores no 1/3 inf HT direito

Caso Clínico 3



Caso Clínico 3

Pneumonia

Ceftriaxone 2 g id + Claritromicina 500 mg bid

Piperacilina/Tazobactam 4,5 g 4id

Caso Clínico 3

Pneumonia

Ceftriaxone 2 g id + Claritromicina 500 mg bid

Piperacilina/Tazobactam 4,5 g 4id

Rx esqueleto
Broncofibroscopia
TCTAP

Caso Clínico 3

Pneumonia

Ceftriaxone 2 g id + Claritromicina 500 mg bid

Piperacilina/Tazobactam 4,5 g 4id

Rx esqueleto
Broncofibroscopia
TCTAP

Adenomegalias
cervicais, axilares e
supraclaviculares

Casos Clínicos

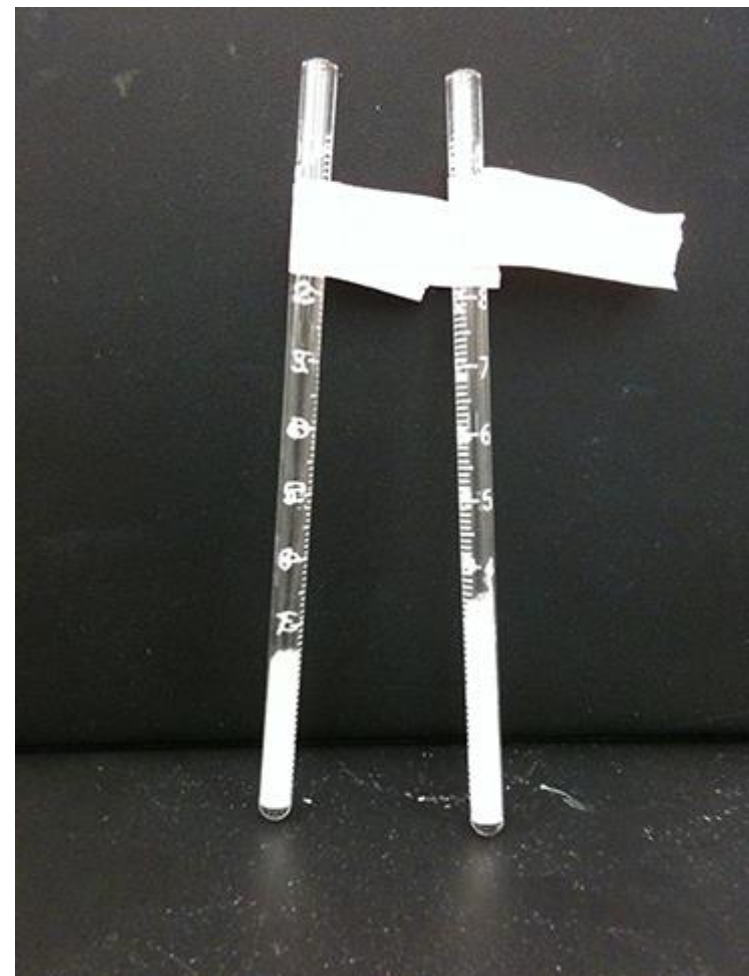
| Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|--|-----------------------------------|--|
| Vasculite Artralgias Parestesias MI | Vasculite Artralgias | Artralgias Pneumonia de repetição |
| HCV+ | | MGUS |
| Crioglobulinas + IgM, IgG, IgA | Crioglobulinas + IgM, IgG, IgA | Crioglobulinas + IgM |
| FR + C ₃ ↓ C ₄ ↓ | FR – C ₃ ↓ | FR – C ₃ ↓ C ₄ ↓ |

HCV: Vírus Hepatite C; MGUS: Gamapatia monoclonal de significado indeterminado; FR: Fator Reumatóide.

Crioglobulinas

O que são?

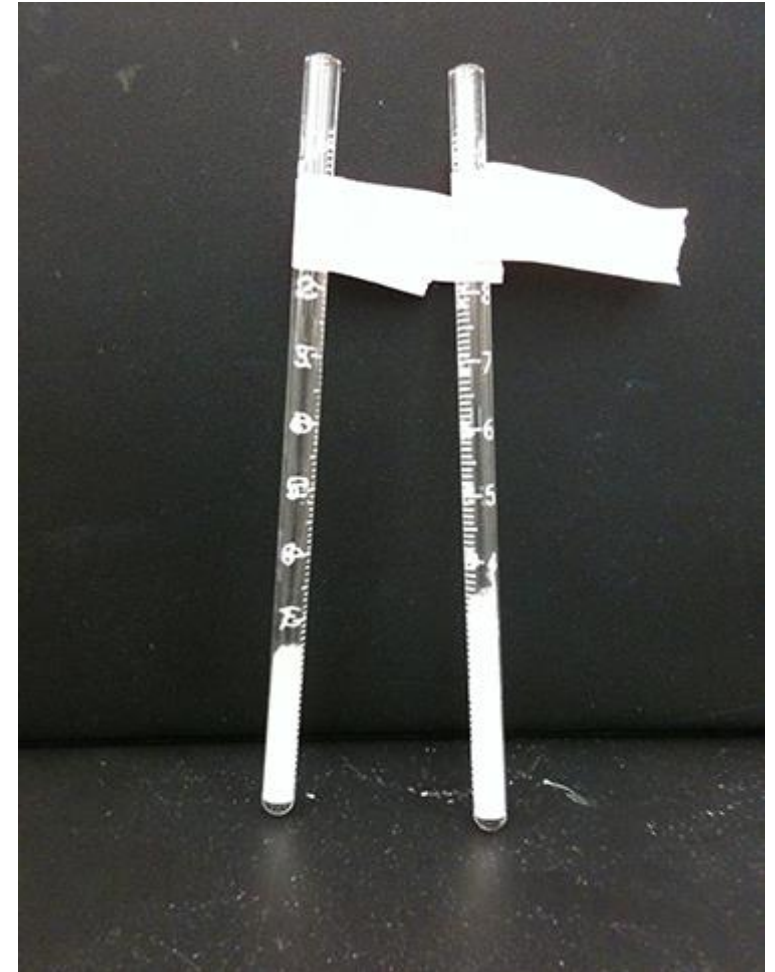
- Imunoglobulinas (com ou sem complemento) que precipitam a $< 37^{\circ}\text{C}$ no soro
- Wintrobe e Buell (1933) – Sd hiperviscosidade + Mieloma Múltiplo
- Crioglobulinemia – síndrome inflamatória sistêmica; vasculite de pequenos/médios vasos por imunocomplexos de crioglobulinas (CG)
- **Tríade de Meltzer (1966) – púrpura palpável, mialgias e artralgias**



Crioglobulinas Prevalência

- Prevalência estimada 1:100.000
- M>H (3:1)
- HCV – 40-65% (genótipo 1)
 - **5-15% com clínica de vasculite!**
- HIV – 15-20%
- HIV + HCV – 64%
- Doenças do Tecido Conjuntivo – 15-25%

**NEM TODOS OS DOENTES COM
CRIOGLOBULINEMIA APRESENTAM
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS!**



Crioglobulinas Classificação

- **Classificação de Brouet (1947)**

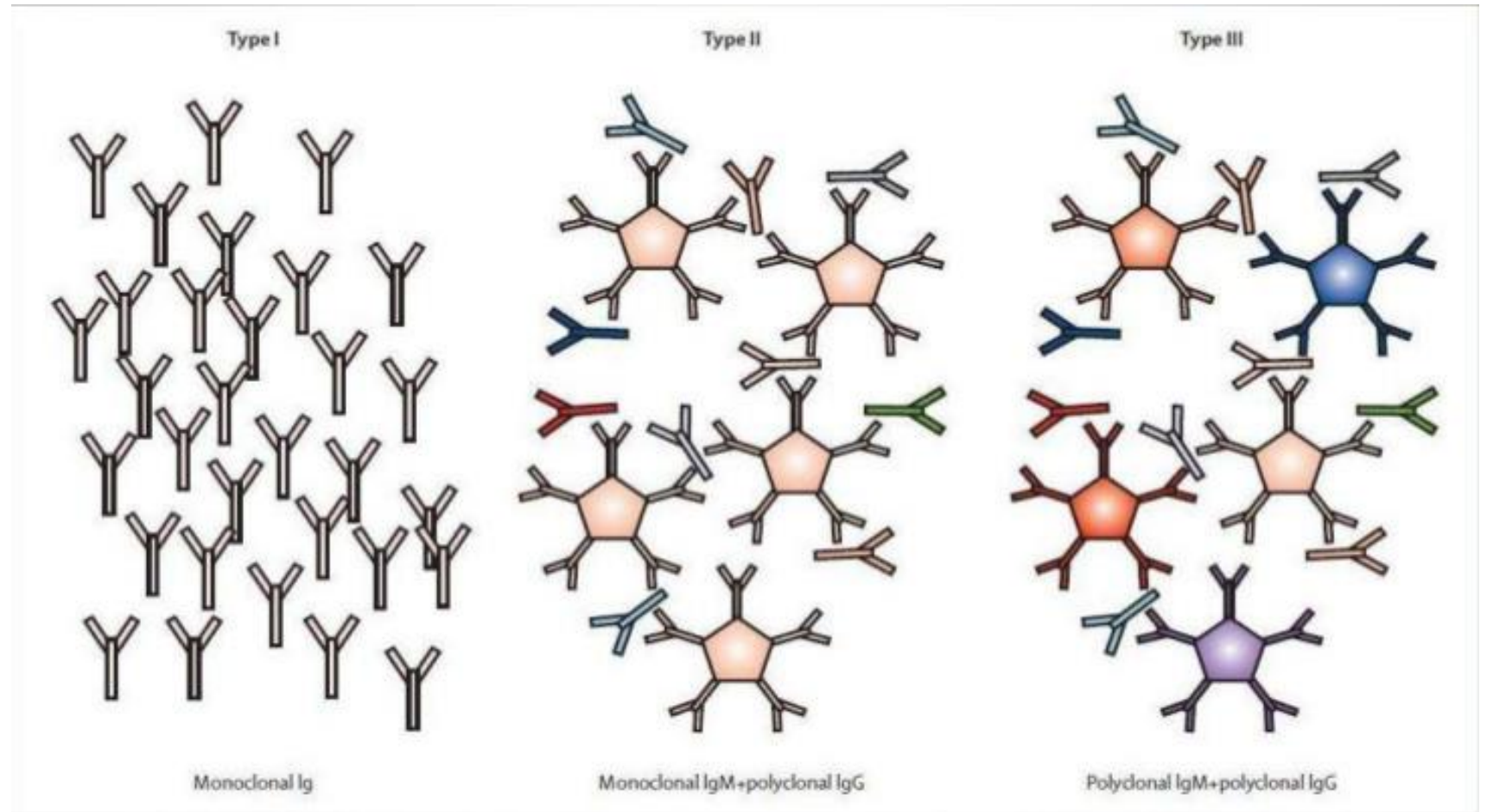
| | Simples | Crioglobulinemia Mista | |
|------------------------------|---|---|---|
| | Tipo I | Tipo II | Tipo III |
| Definição | Imunoglobulina monoclonal | Imunoglobulina monoclonal (IgM ou IgA) + policlonal IgG | Imunoglobulina policlonal |
| Patologias associadas | Mieloma Múltiplo DLP M Waldenström Sd Hiperviscosidade | HCV , HIV Infeções DLP Essencial | LES, Sjögren HCV , HIV Essencial |

DLP: Doenças Linfoproliferativas; LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico; HCV: Vírus Hepatite C; HIV: Vírus Imunodeficiência Humana.

- **Essencial – diagnóstico de exclusão**

Crioglobulinas Classificação

- Classificação de Brouet (1947)



Crioglobulinas

Classificação

| | TIPO I | TIPO II e III |
|---------------------------|---|---|
| Composição Ig | Única | Mista (IgG+IgM) |
| Mecanismo imunopatogénico | Hiperviscosidade Depósito de imunocomplexos Vasculite | Depósito de imunocomplexos e complemento Vasculite |
| Principal etiologia | Neoplasia hematológica | Infeção por HCV |
| Atividade FR | Não | Sim |

HCV: Vírus Hepatite C; FR: Fator Reumatóide.

Crioglobulinas Etiopatogenia

- Não completamente esclarecida
- Três mecanismos principais:

1. Estado inflamatório crónico com estimulação da célula B e aumento de produção de crioglobulinas

2. Formação de imunocomplexos entre crioglobulinas e antígenos

3. Clearance de imunocomplexos insuficiente

Crioglobulinas Etiopatogenia

- Não completamente esclarecido
- Três mecanismos principais:

1. Estado inflamatório crónico com estimulação da célula B e aumento de produção de crioglobulinas

HCV – expansão clonal das células B, com produção de IgM monoclonal que se liga a IgG policlonal = fator reumatóide

Estes imunocomplexos ligam-se aos recetores endoteliais de C1q, originando fenómenos vasculíticos

Crioglobulinas Etiopatogenia

- Não completamente esclarecido
- Três mecanismos principais:

1. Estado inflamatório crónico com estimulação da célula B e aumento de produção de crioglobulinas

Tipo I – oclusão de pequenos vasos com menor resposta inflamatória

Crioglobulinemia

Manifestações Clínicas

Frequentes

Gerais

- Artralgias/artrite
- Mialgias
- Astenia
- Febrícula/febre

Cutâneas

- Púrpura
- Úlceras
- Gangrena/isquemia digital
- Fenómeno de Raynaud
- Acrocianose
- Livedo reticularis*
- Rash*

Neurológicas

- Mononeurite multiplex
- Polineurite sensitiva/motora pura
- Polineurite mista
- Envolvimento de pares cranianos

Renais

- Insuficiência renal
- Síndrome nefrítica
- Síndrome nefrótica
- Glomerulonefrite

Hepáticas

- Hepatopatia crónica
- Cirrose

Raras

Gastrointestinais

- Hemorragia digestiva
- Dor abdominal/abdómen agudo

Pulmonares

- Tosse
- Hemoptises
- Dispneia

Neurológicas

- Encefalopatia
- Isquemia/hemorragia cerebral

Crioglobulinemia

Manifestações Clínicas

Frequentes

Gerais

Artralgias/artrite
Mialgias
Astenia
Febrícula/febre

80%

Cutâneas

Púrpura Cutânea

Gangrena/isquemia digital
Fenómeno de Raynaud
Acrocianose
Livedo reticularis
Rash

Neurológicas

Mononeurite multiplex 53%
Polineurite sensitiva/motora pura
Polineurite mista
Envolvimento de pares craneanos

Renais

Insuficiência renal 20%
Síndrome nefrítica
Síndrome nefrótica
Glomerulonefrite

Hepáticas

Hepatopatia crónica
Cirrose

Raras

Gastrointestinais

Hemorragia digestiva
Dor abdominal/abdómen agudo

Pulmonares

Tosse
Hemoptises
Dispneia

Neurológicas

Encefalopatia
Isquemia/hemorragia cerebral

Crioglobulinemia

Manifestações Clínicas

| | Tipo I | Tipo II | Tipo III |
|--------------------------|--------|---------|----------|
| Sinais e sintomas | | | |
| Púrpura | + | +++ | +++ |
| Gangrena/Acrocianose | +++ | + / ++ | + / - |
| Artralgias/Artrite | + | ++ | +++ |
| Renais | + | ++ | + |
| Neurológicos | + | ++ | ++ |
| Hepáticos | + / - | ++ | +++ |

DLP: Doenças Linfoproliferativas; DTC: Doenças do Tecido Conjuntivo; HCV: Vírus Hepatite C; MGUS: Gamapatia monoclonal de significado indeterminado

Adaptado de: Dispenzeri A, Gorevic PD. *Cryoglobulinemia*. Hematology – Oncology Clinics of North America 1999; 42:2507

Crioglobulinemia Manifestações Clínicas



Púrpura palpável

Crioglobulinemia Manifestações Clínicas



Púrpura palpável



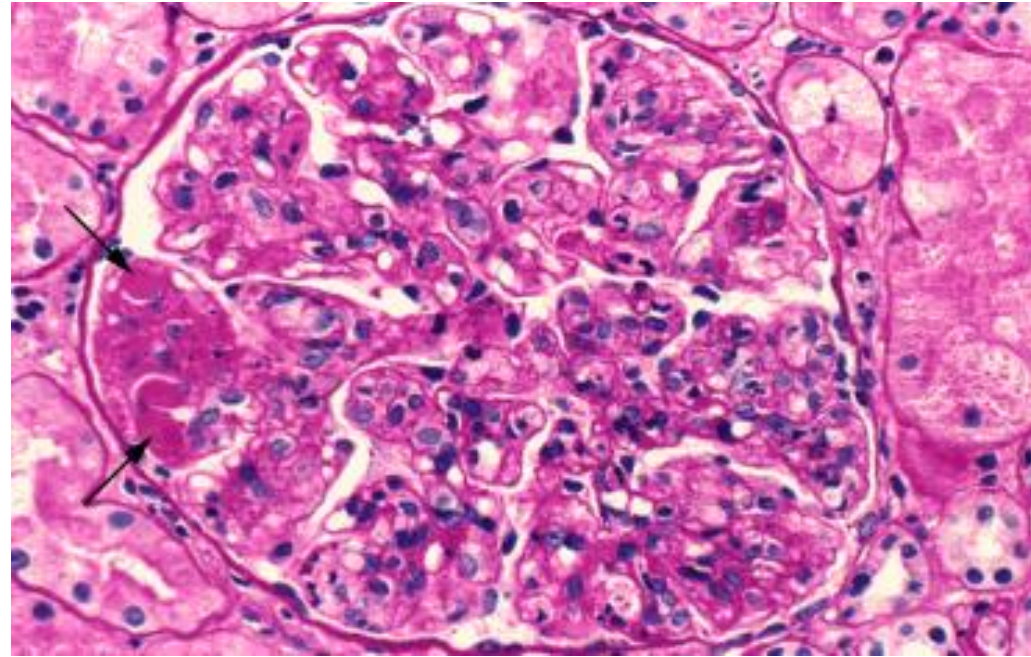
Acrocianose

Crioglobulinemia Manifestações Clínicas



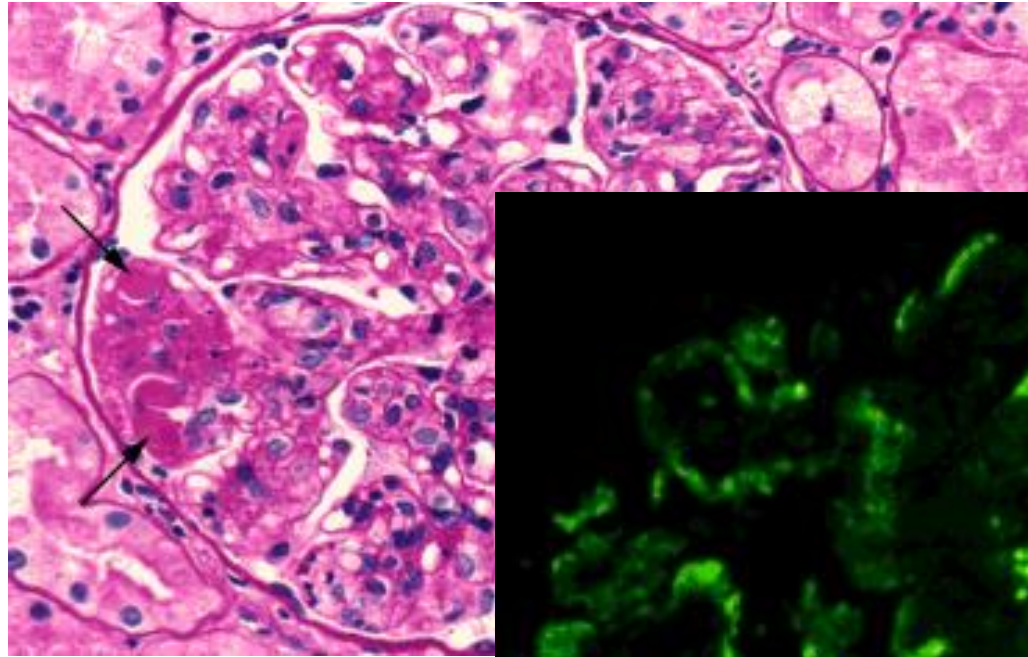
Livedo reticularis

Crioglobulinemia Manifestações Clínicas

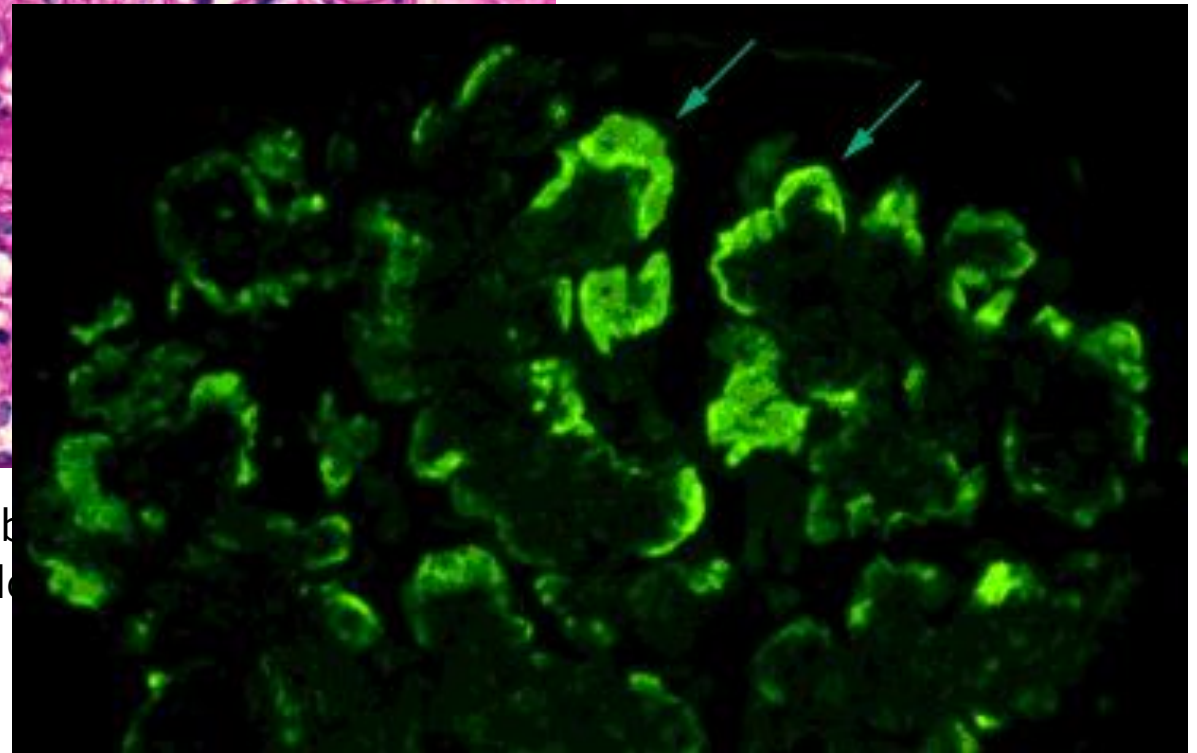


Glomerulonefrite membranoproliferativa com
microtrombos de crioglobulinas (setas)

Crioglobulinemia Manifestações Clínicas



Glomerulonefrite membranosa
microtrombos de crioglobulinas



Depósito de IgM nos capilares na crioglobulinemia mista
(setas)

Crioglobulinemia Tratamento

- Dependente da gravidade da doença
- Duas abordagens:

Patologia de base

Dirigida a manifestações
de CG

Crioglobulinemia Tratamento

- Dependente da gravidade da doença
- Duas abordagens:

Patologia de base

Dirigida a manifestações
de CG



HCV

Crioglobulinemia Tratamento

- Dependente da gravidade da doença
- Duas abordagens:

Patologia de base

Dirigida a manifestações
de CG



HCV

Antiretrovirais
Rituximab

Crioglobulinemia Tratamento

- Dependente da gravidade da doença
- Duas abordagens:

Patologia de base

Dirigida a manifestações
de CG



HCV – quando tratar?

SEMPRE!

Recomendações EULAR/
Italian Group for the Study of
Cryoglobulinemias (GISC)

Crioglobulinemia Tratamento

- Dependente da gravidade da doença
- Duas abordagens:

Patologia de base

Dirigida a manifestações
de CG



Imunossupressores

Crioglobulinemia Tratamento

- Dependente da gravidade da doença
- Duas abordagens:

Patologia de base

Dirigida a manifestações
de CG



Imunossupressores

Rituximab
Ciclofosfamida
Glucocorticóides
Plasmaferese

Crioglobulinemia Tratamento

- Dependente da gravidade da doença
- Duas abordagens:

Patologia de base

Rituximab
Ciclofosfamida
Glucocorticóides
Plasmaferese

Dirigida a manifestações
de CG



Imunossupressores



HBV+
HIV com CV detetável

Casos Clínicos

| Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|--|-----------------------------------|--|
| Vasculite Artralgias Parestesias MI | Vasculite Artralgias | Artralgias Pneumonia de repetição |
| HCV+ | | MGUS |
| Crioglobulinas + IgM, IgG, IgA | Crioglobulinas + IgM, IgG, IgA | Crioglobulinas + IgM |
| FR + C ₃ ↓ C ₄ ↓ | FR – C ₃ ↓ | FR – C ₃ ↓ C ₄ ↓ |
| Mista | Mista | Simplex (Tipo 1) |

HCV: Vírus Hepatite C; MGUS: Gamapatia monoclonal de significado indeterminado; FR: Fator Reumatóide.

Caso Clínico 1

Evolução

Vasculite
HCV
Crioglobulinas +

Crioglobulinemia mista em contexto de infecção por HCV
Biopsia pele: vasculite leucocistoclástica
EMG: polineuropatia sensitiva axonal simétrica MI

Carcinoma Hepatocelular?

RM hepática sem evidência de nódulos/áreas de captação
Normalização AFP

Caso Clínico 1

Evolução

Vasculite
HCV
Crioglobulinas +

Crioglobulinemia mista em contexto de infecção por HCV
Biopsia pele: vasculite leucocistoclastica
EMG: polineuropatia sensitiva axonal simétrica MI

Carcinoma Hepatocelular?

RM hepática sem evidência de nodulos/áreas de captação
Normalização do AFP

Caso Clínico 1

Evolução

Vasculite
HCV
Crioglobulinas +

Crioglobulinemia mista em contexto de infecção por HCV
Biopsia pele: vasculite leucocistoclastica
EMG: polineuropatia sensitiva axonal simétrica MI

Início terapêutica com Ledipasvir/Sofosbuvir 24sem
Resolução da vasculite, melhoria da astenia, normalização de
PFH e resolução da anemia

Caso Clínico 2 Evolução

Vasculite
Artralgias, astenia
Crioglobulinas +

EMG: sem alterações
TCTAP: sem alterações

Início terapêutica com Deflazacorte + Azatioprina
Resolução da vasculite

Caso Clínico 2 Evolução

Vasculite
Artralgias, astenia
Crioglobulinas +

2 anos depois:
Crioglobulinas –
Neoplasia da Mama – tumor ductal invasivo, operado
Terapêutica com Herceptin® (Transtuzumab)

Caso Clínico 3 Evolução

Artralgias, astenia
Pneumonia de repetição
Gamapatia monoclonal IgM Kappa
Crioglobulinas +
Adenomegalias

TCTAP: condensação alveolar no lobo médio direito; adenopatias mediastínicas, a maior com 18mm de maior eixo; adenopatias axilares bilateralmente. Ascite perihepática; áreas de espessamento e nodularidade do peritoneu (carcinomatose peritoneal?)

Biopsia excisional de gânglio:
Linfoma de células B, difuso de grandes células (NHL)

Caso Clínico 3 Evolução

Artralgias, astenia
Pneumonia de repetição
Gamapatia monoclonal IgM Kappa
Crioglobulinas +
Adenomegalias

TCTAP: condensação alveolar no
lobo médio direito, adenopatia

Oncologia: início QT R-CHOP

nodularidade do peritônio
(carcinomatose peritoneal?)

Caso Clínico 3 Evolução

Artralgias, astenia
Pneumonia de repetição
Gamapatia monoclonal IgM Kappa
Criglobulinas +
Adenomegalias

Reinternamento por Pneumonia após 1º ciclo de QT

Caso Clínico 3 Evolução

Artralgias, astenia
Pneumonia de repetição
Gamapatia monoclonal IgM Kappa
Criglobulinas +
Adenomegalias

Reinternamento por Pneumonia após 1º ciclo de QT

Transferência para UCI
Óbito

Casos Clínicos

| Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 |
|--|-----------------------------------|--|
| Vasculite Artralgias Parestesias MI | Vasculite Artralgias | Artralgias Pneumonia de repetição |
| HCV+ | | MGUS |
| Crioglobulinas + IgM, IgG, IgA | Crioglobulinas + IgM, IgG, IgA | Crioglobulinas + IgM |
| FR + C ₃ ↓ C ₄ ↓ | FR – C ₃ ↓ | FR – C ₃ ↓ C ₄ ↓ |
| Mista | Mista | Simplex (Tipo 1) |
| Crioglobulinemia por HCV | Essencial | Linfoma B |
| Ledipasvir/Sofosbuvir | Deflazacorte + AZA | R-CHOP |

HCV: Vírus Hepatite C; MGUS: Gamapatia monoclonal de significado indeterminado; FR: Fator Reumatóide; AZA: Azatioprina; R-CHOP: Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina.

Mensagens Finais

- A presença de crioglobulinas pode não ter tradução clínica, mas requer vigilância
- Níveis elevados de crioglobulinas não significam maior agressividade da doença
- Quando há manifestações clínicas, a crioglobulinemia pode ser essencial ou estar associada a doenças do foro hematológico, infeções ou doenças autoimunes
- A terapêutica depende da diversidade, gravidade das manifestações clínicas e de patologias subjacentes

Mensagens Finais

- Quando associada à Hepatite C os novos antiretrovirais são a terapêutica de eleição, com bons resultados. Em caso de falência, Rituximab (anti CD-20) tem sido eficaz
- Em alternativa, plasmaferese, Ciclofosfamida ou mega doses de corticóides têm sido usados
- A terapêutica com IL-2 está em fase de estudo (VASCULO-IL2, *OPEN LABEL* FASE I-IIA)
- A abordagem multidisciplinar destes doentes é essencial, dada a complexidade da maior parte dos casos

Referências

- Wintrobe MM, Buell MV. *Hyperproteinemia associated with multiple myeloma: with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease*. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. 1933;52:156
- Dispenzeri A, Gorevic PD. *Cryoglobulinemia*. Hematology – Oncology Clinics of North America 1999; 42:2507
- Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. *Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virusinfected patients*. Autoimmun Rev 2011; 10:444
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. *EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis*. Ann Rheum Dis 2009; 68:310
- Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al. *Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey*. Blood 2012; 119:5996
- Retamozo S, Brito-Zerón P, Bosch X, Stone JH, Ramos-Casals M¹. *Cryoglobulinemic disease*. Oncology (Williston Park). 2013 Nov;27(11):1098-1105, 1110-6
- Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. *Cryoglobulinemia Vasculitis*. Am J Med. 2015 Sep;128(9):950-5
- Muchtar E, Magen H, Gertz MA. *How I treat cryoglobulinemia*. Blood 2016 :blood-2016-09-719773
- Uptodate.com, acessido em Fev 2017

CRIOGLOBULINEMIA: A PONTA DO ICEBERG

Dr.^a Raquel Silva

Orientadora de Formação: Dr.^a Fernanda Paixão Duarte

Serviço Medicina 2 | Diretor de Serviço: Dr. Fernando Aldomiro

Sessão Clínica do HFF – 2 Março 2017

