

Un caso inusuale di porpora crioglobulinemica in paziente anziano

Caso clinico

Mauro Turrin¹

Abstract

Cryoglobulinemia is associated with infections, in particular chronic hepatitis C, autoimmune diseases, and lymphoproliferative disorders. Its frequency seems to be higher than is commonly considered, even in elderly patients.

We describe the case of an elderly patient with diabetes, nephroangiosclerosis and purpura who presented marked and persistent increase in rheumatoid factor, hypocomplementemia and cryoglobulinemia with nephrotic disagreement unrelated to HCV. A thirteen-month-follow-up showed neither immunorheumatologic nor neoplastic disorders. In literature, associations with hepatic pseudocyst is not described and a lack of association with HCV is very rare. Therefore, the hypothesis of "essential" mixed cryoglobulinemia (EMC) associated with nephrotic syndrome was formulated. Renal disease associated with EMC (unrelated to HCV) is characterized by the high prevalence of primary Sjögren syndrome and overt B-cell non-Hodgkin's lymphoma for which repetitive clinical evaluation is necessary.

Keywords: *Cryoglobulinemia; Rheumatoid Factor; Complement; Purpura; Nephrotic syndrome; Mixed essential cryoglobulinemia; Elderly*

An unusual case of cryoglobulinemic purpura in elderly patient

CMI 2015; 9(1): 13-20

<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v9i1.1165>

¹ U.O.C. Medicina Interna, Azienda ULSS 17, Regione del Veneto, Ospedali Riuniti Padova Sud "Madre Teresa di Calcutta", Monselice (Padova)

INTRODUZIONE

La crioglobulinemia mista è associata a infezioni, malattie autoimmuni e disordini linfoproliferativi, in particolare a epatite cronica C. La sua frequenza sembra essere maggiore di quanto comunemente ritenuto per una malattia "rara", anche in soggetti di età avanzata.

mia sideropenica, ipertrofia prostatica, rallentamento motorio. Nel 2012 fu ricoverato in Diabetologia per ipoglicemia prolungata. Era seguita terapia con: repaglinide, furosemide, prednisone, aspirina, olmesartan, al-fuzosina, cicli di terapia marziale *per os*. Da un anno lamentava artralgie alle mani e ai piedi. Presentava discromie cutanee di tipo petecchiale alle gambe. 9 mesi prima vennero

CASO CLINICO

Un paziente di 86 anni veniva ricoverato per scompenso cardiaco in cardiopatia ischemico-ipertensiva e bronchite acuta asmatica. Nell'anamnesi risultavano: pregressi episodi di scompenso cardiaco, diabete mellito di tipo 2 complicato da neuropatia periferica, insufficienza renale cronica, ane-

Perché descriviamo questo caso

Alcune malattie definite "rare" non risultano tali se vengono approfonditi i criteri diagnostici. Pertanto è fondamentale eseguire un puntuale iter diagnostico anche nei soggetti anziani con molteplici comorbilità

Corresponding author
 Dottor Mauro Turrin
 tel.: 0429.715918
 fax: 0429.715488
 m.turrin@libero.it

Disclosure
 L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo



Figura 1. Le gambe del paziente al momento della sua presentazione: cute di color rosso "vinoso" (porpora cutanea accentuata dall'ortostatismo)

riscontrati: aumento del fattore reumatoide (1.359; vn fino a 14 KU/L), VES = 44 mm/h, PCR = 13,53 mg/dl, creatininemia = 1,63 mg/dl, proteine = 0,54 g/l all'esame delle urine. Nel sospetto di artrite reumatoide lo specialista reumatologo consigliava terapia con idrossiclorochina (di breve durata) e cortisone a basso dosaggio. Da due settimane lamentava tosse e dispnea: da una

settimana aveva ripreso la terapia cortisonica precedentemente sospesa.

L'obiettività all'ingresso dimostrava: broncospasmo diffuso, edemi declivi, lieve stasi polmonare, cute delle gambe e dei piedi di color rosso "vinoso" (porpora cutanea accentuata dall'ortostatismo), chiazze purpuriche alla radice degli arti superiori e alle cosce (Figura 1).

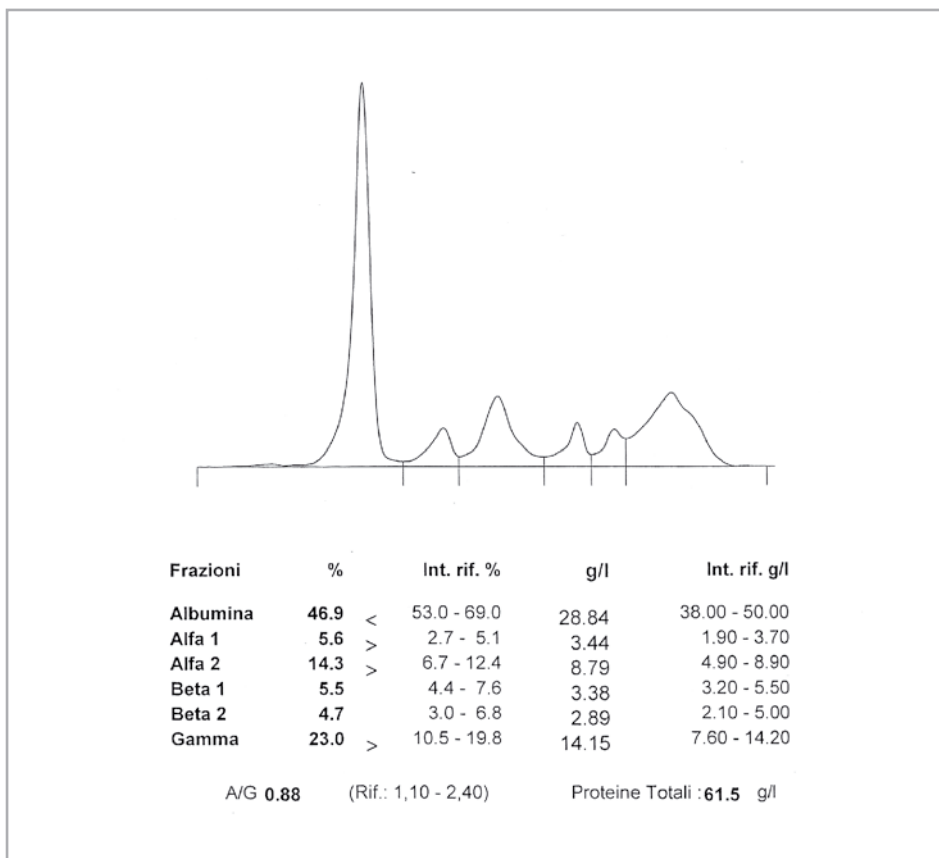


Figura 2. Elettroforesi capillare delle proteine sieriche

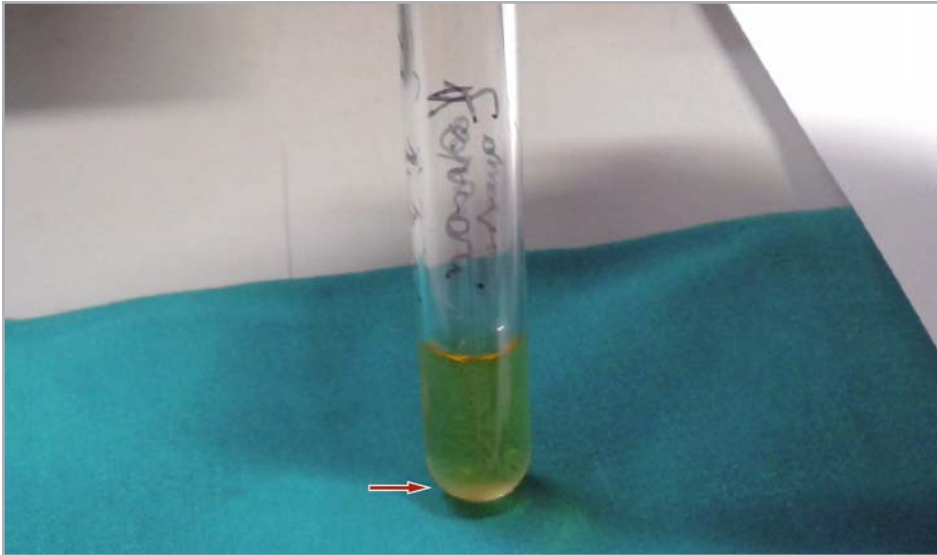


Figura 3. Dosaggio delle crioglobuline: positive con criocrito = 7%

L'Rx torace indicava: campi polmonari poco espansi, cardiomegalia, dilatazione e sfumatura del disegno vasale iloperiilare, velatura pleurica bibasilar, lieve ispessimento della pleura margino-costale al terzo medio inferiore del campo polmonare destro. L'ecocardiogramma segnalava: ventricolo sinistro lievemente ipertrofico e dilatato, ipoacinesia medioapicale, insufficienza tricuspide lieve, pressione arteriosa polmonare (PAP) calcolata = 60 mmHg.

Gli esami di laboratorio dimostravano: PCR = 32 mg/l (vn < 5), alfa2globuline = 14,3%, gammaglobuline = 23%, non anomalie monoclonali (all'elettroforesi capillare), normale il dosaggio di IgG, IgA, IgM (Figura 2).

All'esame delle urine era possibile rilevare proteine = 2,2 g/l, cilindri ialini e granulosi, batteri = 40.614/μl, e l'urinocoltura era positiva per *Proteus mirabilis* (1.000.000 UFC/ml).

Gli enzimi epatici, pancreatici, lattato deidrogenasi (LDH) e creatina fosfochinasi (CPK) erano normali. Sono state inoltre rilevate iperuricemia, anemia normocitica (Hb = 8,7 g/dl e MCV = 94 fl) con deficit di folati e carenza di vitamina D. I test di Coombs indiretto e diretto erano negativi, l'aptoglobina risultava aumentata. Si confermava l'aumento del fattore reumatoide con normali anticorpi anti-citrullina, ANA e anti-ENA negativi, ridotta complementemia e β₂microglobulina sierica aumentata.

Si provvedeva pertanto al dosaggio delle crioglobuline, che risultavano positive con criocrito = 7% (Figura 3).

L'immunofissazione sul criocrito non permetteva di tipizzare con precisione una

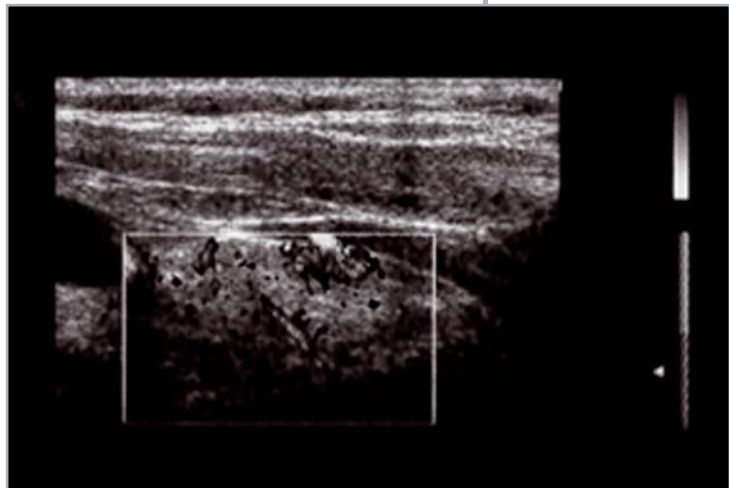


Figura 4. Ecografia delle parotidi: ipertrofia bilaterale della ghiandola parotide, non alterazioni ecostrutturali, non alterazioni a carico delle ghiandole sottomandibolari; tiroide di dimensioni nei limiti con ecostruttura finemente e diffusamente disomogenea, vascolarizzazione parenchimale nei limiti; in sede laterocervicale linfonodi di tipo reattivo fino a 7 mm nelle regioni sottomandibolari

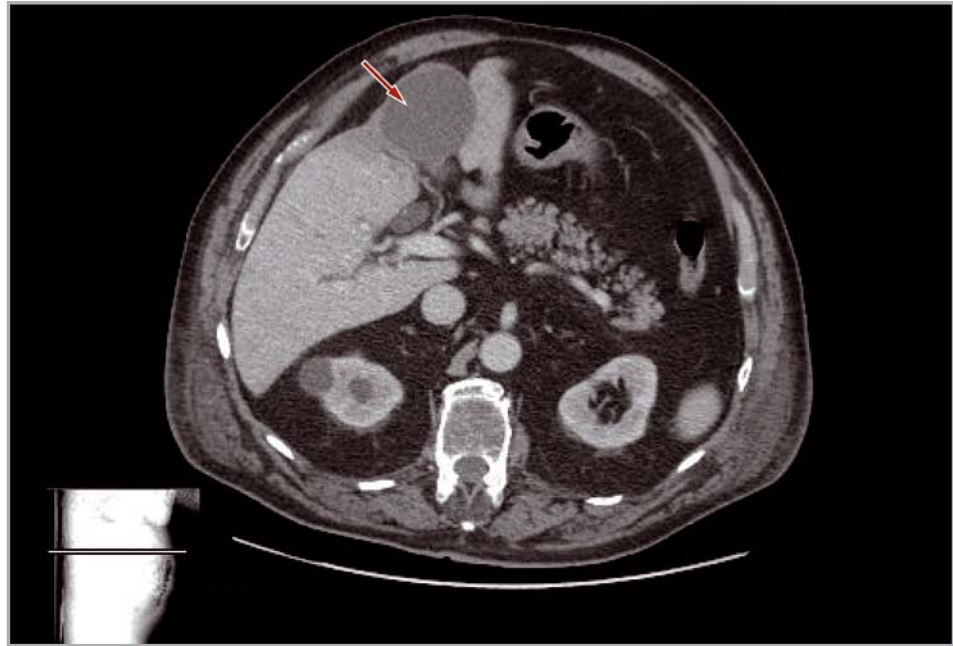
possibile iniziale reazione monoclonale delle catene leggere delle IgM. Normali risultavano inoltre: HBsAg, anti-HCV, marcatori neoplastici (CEA, alfafetoproteina, CA 19-9, PSA, ferritina), p- e c-ANCA, anticorpi anticardiolipina, antiβ₂-glicoproteina, autoanticorpi anti-muscolatura liscia, anticorpi antitireoglobulina, anticorpi anti-microsomi epatici-renali e anti-membrana basale glomerulare, anticorpi anticitomegalovirus IgM (elevata avidità).

L'anemia veniva corretta con due emotrasfusioni.

Per il rilievo di D-dimero aumentato (da 1.406, vn < 200 μg/l) si eseguiva un'ecografia Doppler venosa degli arti inferiori senza riscontro di segni di trombosi venosa profonda.

Per la presenza di ipertrofia biparotidea abbiamo eseguito l'ecografia del collo (Figura 4), che ha confermato l'ingrossa-

Figura 5. TC addome: fegato nei limiti con multiple areole focali ipodense, avascolari, di natura cistica; formazione espansiva rotondeggiante, del diametro di 6 cm, a densitometria omogenea, fluida, delimitata da sottile pseudocapsula periferica tenuemente vascolarizzata e con presenza di puntiformi calcificazioni parietali in sede superiore; colecisti ipodistesa, completamente occupata da formazioni litiasiche con diametro massimo di 17 mm; milza e pancreas nei limiti; mielolipoma a carico del surrene destro; reni di ridotte dimensioni con spessore corticale marcatamente ridotto e con alcune formazioni cistiche corticali; all'ilo epatico alcuni linfonodi, di cui il maggiore con diametro di 2 cm; al retroperitoneo lombo-aortico e in sede lombo-iliaca alcuni linfonodi con diametro massimo di 12 mm; prostata molto ingrandita e disomogenea; in sede iliaco-inguinale sinistra alcuni linfonodi vascolarizzati del diametro massimo di 11 mm



mento delle parotidi senza alterazioni ecostrutturali.

Esclusa la possibilità di una crioglobulinemia secondaria a HCV, a connettivopatie e a malattie autoimmuni (in particolare sindrome di Sjögren e lupus eritematoso sistemico), si procedeva, pertanto, alla ricerca di eventuali foci neoplastici, non rilevati dalla TC addome (Figura 5).

La TC torace mostrava versamento pleurico bilaterale (Figura 6).

Con la biopsia epatica si prelevava materiale brunastro di consistenza poltacea. L'esame istologico dimostrava materiale necrobittico

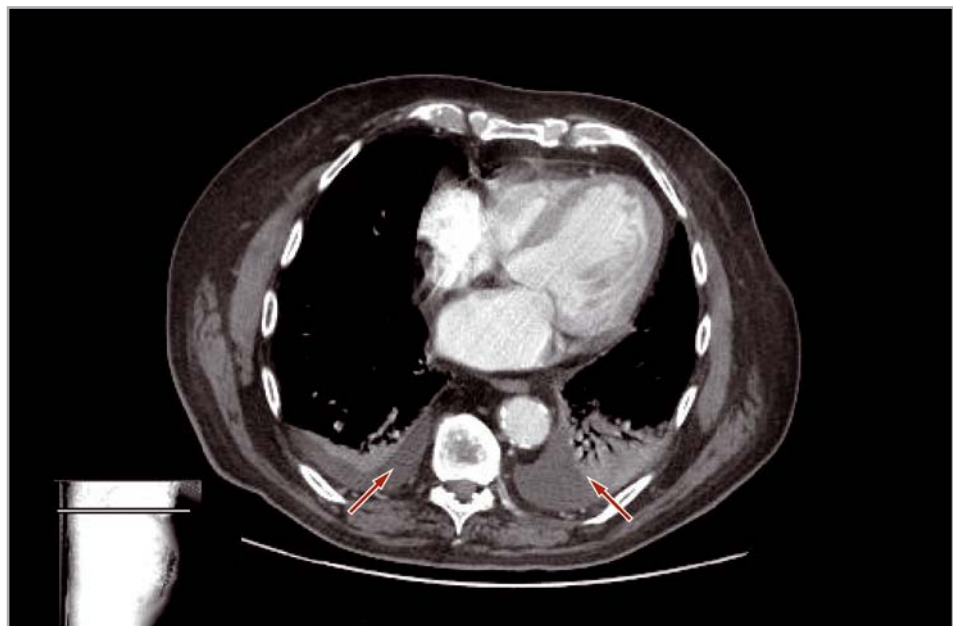
acellulato da pseudocisti; l'esame colturale e la ricerca di *Entamoeba* risultavano negativi.

Il paziente veniva trattato con terapia diuretica, cortisonica, broncodilatatrice e protezione antitrombotica con fondaparinux. L'infezione delle vie urinarie da *Proteus mirabilis* veniva eradicata, sulla base dell'antibiogramma, con cefepime.

Non si è proceduto con ulteriori indagini perché il paziente rifiutava biopsie linfonodali e l'aspirato midollare.

Il paziente veniva poi dimesso con terapia: prednisone 12,5 mg/die, colchicina 1 mg/die, allopurinolo 100 mg/die, aspirina

Figura 6. TC torace: versamento pleurico bilaterale



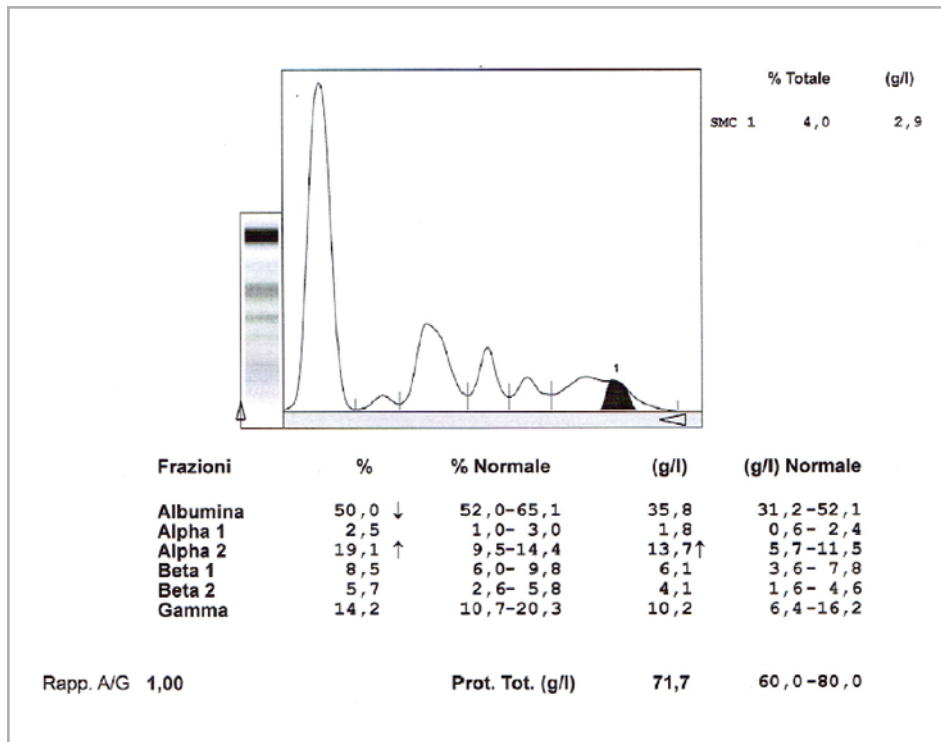


Figura 7. Elettroforesi su gel di agarosio delle proteine sieriche, controllo dopo tredici mesi. La componente monoclonale in zona gamma era pari a 2,87 g/l. All'immunofissazione si rilevava un'iniziale reazione monoclonale di IgM montanti catene leggere λ .

100 mg/die, acido folico 10 mg/die, dieta ipoallergenica [1].

Un controllo degli esami di laboratorio dopo un anno dimostrava: VES = 39 mm/h, fattore reumatoide = 329,5 KU/l, crioglobuline positive, criocrito = 6%, all'elettroforesi delle sieroproteine in gel di agarosio (Figura 7) presenza di una componente monoclonale in zona gamma pari a 2,87 g/l, all'immuno-

fissazione iniziale reazione monoclonale di IgM montanti catene λ ; creatinina = 2.10 mg/dl, beta₂microglobulina sierica = 6,48 mg/l, uricemia e calcemia nella norma; proteinuria delle 24 ore = 2,51 g/die.

È possibile effettuare un confronto tra i parametri di laboratorio rilevati nel paziente a gennaio 2014 e quelli riscontrati a febbraio 2015 mediante la Tabella I.

Parametro	Gen 2014	Feb 2015	Valori normali
Colesterolemia totale (mg/dl)	122		< 200
Uricemia (mg/dl)	11	3,7	3,5-7,2
Ferritina (μ g/l)	193		22-322
Vitamina D 25(OH)(nmol/l)	17,2		Carenza: < 25
Acido folico (ng/ml)	6,7	54	Carenza: < 7,0
Vitamina B12 (pmol/l)	155		156-672
D-dimero (μ g/l)	1.406		0-200
VES (mm/h)		39	2,0-37
Proteina C reattiva (mg/l)	32		< 5
Aptoglobina (g/l)	3,19		0,3-2,0
Creatinina (mg/dl)	2,27 → 1,7	2,1	0,72-1,18
ALP (U/l)	65		30-120
LDH (U/l)	331		< 480
γ GT (U/l)	56		< 55
CPK (U/l)	32	31	0-171
Anticorpi anti-cardiolipina IgG (GPL)	2,84		< 15

Continua >

> Segue

Parametro	Gen 2014	Feb 2015	Valori normali
Anticorpi anti-cardiolipina IgM (MPL)	19,25*		< 12,5
Anticorpi anti-cardiolipina IgG (GPL)	1,6		< 20,0
Anticorpi anti β_2 -glicoproteina IgM (SMU)	2,7		< 20,0
Autoanticorpi anti-muscolatura liscia (titolo)	< 1:20		Negativo: < 1:20
Autoanticorpi microsomi epatici-renali (titolo)	< 1:20		Negativo: < 1:20
Autoanticorpi anti-membrana basale glomerulare (titolo)	< 1:20		Negativo: < 1:20
p-ANCA (titolo)	< 1:20		Negativo: < 1:20
c-ANCA (titolo)	< 1:20		Negativo: < 1:20
Test di Coombs indiretto e diretto	Negativi		
IgG (g/l)	7,48		7,0-16,0
IgA (g/l)	1,19		0,7-4,0
IgM (g/l)	1,31		0,4-2,30
Complemento frazione C3c (g/l)	0,77		0,9-1,8
Complemento frazione C4 (g/l)	0,01		0,1-0,4
Crioglobuline (crioprecipitazione a 4°C)	Positivo	Positivo	Negativo
Criocrito	7%	6%	
β_2 microglobulina sierica (mg/l)	6,11	6,48	< 3,0
Fattore reumatoide (KU/l)	1.068	329,5	fino a 14
Anticorpi anti-citrullina (U/ml)	2,1		0,0-20,0
ANA (titolo)	< 1:40		< 1:40
ENA (screening)	Negativo		
HBsAg	Negativo		
Anti-HCV	Negativo		
HCV-RNA	Non rilevabile		
CEA (μ g/l)	2,5		0,0-4,0
α FP (KIU/l)	3,6		0,0-6,0
CA 19-9 (KU/l)	27,3		< 31
PSA (μ g/l)	1,78		0,0-4,0
Proteinuria 24 ore (g/die)	1,13	2,51	0,0-0,14
Urinocoltura (UFC/ml)	Positiva per <i>Proteus mirabilis</i> (1.000.000)		< 100.000
Proteinuria di Bence Jones	Negativa		

Tabella I. Parametri di laboratorio gennaio 2014-febbraio 2015

*Lieve aumento aspecifico, non significativo

α FP = alfafetoproteina;
ALP = fosfatasi alcalina;
ANA = anticorpi anti-nucleo;
c-ANCA = anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilo citoplasmatici;
CEA = antigene carcino-embriionario;
CPK = creatinafosfochinasi;
ENA = antigeni nucleari estraibili;
 γ GT = gamma glutamil-transpeptidasi;
HBsAg = antigene di superficie dell'epatite B;
LDH = lattato deidrogenasi;
p-ANCA = anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilo perinucleari;
PSA = antigene prostatico specifico;
VES = velocità di eritrosedimentazione

DISCUSSIONE

Abbiamo descritto il caso clinico di un paziente anziano, diabetico con neuropatia periferica e con nefroangiosclerosi, che ha presentato persistente e marcato aumento del fattore reumatoide, ipocomplementemia, screezio nefrosico, iniziale gammopatia monoclonale e crioglobulinemia senza positività per HCV.

Nel follow-up a tredici mesi non abbiamo riscontrato patologia autoimmune né

neoplastica. In letteratura non vengono descritte associazioni con pseudocisti epatiche (Tabella II).

Nell'ambito delle crioglobulinemie la prevalenza della forma mista (MC) HCV-negativa è risultata compresa tra il 4% e il 16% [3-9]. In questo ristretto ambito le forme definite "essenziali" sembrano incidere per circa un quarto dei casi [10,11].

Il nostro caso clinico presenta molte analogie con quanto descritto da autori olandesi nel 2007 e da autori giapponesi e francesi

	Frequenza elevata	Frequenza media	Frequenza bassa
Infezioni	<ul style="list-style-type: none"> • HCV 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV • HBV 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus</i> • <i>Brucella</i> • <i>Klebsiella</i> • <i>Leishmania</i> • <i>Clamidia</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Lebbra • HAV • <i>Citomegalovirus</i> • <i>Parvovirus B-19</i> • Virus Chikungunya • Virus Epstein-Barr • <i>Hantavirus</i> • <i>Plasmodium</i> • Amebiasi • Toxoplasmosi
Malattie autoimmuni	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Sjögren 	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistemico • Artrite reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> • Sclerodermia • Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi • Miopatie infiammatorie • Morbo di Still dell'adulto • Poliarterite nodosa • Arterite a cellule giganti • Arterite di Takayasu • Vasculiti ANCA-associate • Epatite autoimmune
Cancro	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma a cellule B 	<ul style="list-style-type: none"> • Mieloma multiplo 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma di Hodgkin • Leucemia linfatica cronica • Leucemia mieloide cronica • Mielodisplasia • Carcinoma epatocellulare • Carcinoma papillare tiroideo • Adenocarcinoma polmonare • Carcinoma renale • Carcinoma naso-faringeo
Altre cause		<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosi alcolica 	<ul style="list-style-type: none"> • Cotrimossazolo* • Interferon alfa* • Cocaina* • Mezzo di contrasto radiografico* • Vaccinazione antinfluenzale • Vaccinazione HBV • Bacillo di Calmette-Guérin intravescicale • Malattia moyamoya • Endocardite • Geloni

Tabella II. *Principali cause associate alla crioglobulinemia sin dal 1990. Adattata dal lavoro pubblicato da Ramos-Casals sulla rivista Lupus [2]*

*associato a esacerbazione di crioglobulinemia

nel 2009: in particolare, un paziente di 81 anni con glomerulonefrite membranoproliferativa [12], sette [13] e dieci casi con altrettanta sindrome nefrosica [14], tutti senza evidenza di HCV.

Pur con il limite della mancata tipizzazione del criocrito, abbiamo formulato l'ipotesi diagnostica di sindrome crioglobulinemica, con associata nefropatia nefrosica, da verosimile crioglobulinemia mista di tipo "essenziale" (EMC). La malattia renale associata alla MC non cor-

relata a HCV è caratterizzata, come peraltro nell'epatite C, da elevato rischio di sviluppare sindrome di Sjögren primaria e linfoma non-Hodgkin (NHL) [9,13,14]. Livelli elevati di crioglobuline, la presenza di vasculite e di ipogammaglobulinemia sono risultati fattori indipendenti di progressione verso il NHL.

Risulta pertanto necessario in questi pazienti un prolungato monitoraggio clinico/laboratoristico per poter cogliere l'eventuale comparsa di tali patologie.

Punti chiave

- Non è infrequente il riscontro di aumento del fattore reumatoide nella popolazione geriatrica
- In presenza di porpora cutanea è indicata la ricerca della crioglobuline
- Un marcato aumento del fattore reumatoide non associato a criteri diagnostici clinico/laboratoristici per artrite reumatoide è indicativo per crioglobulinemia mista (MC)
- Nella diagnosi differenziale di gammopatia monoclonale va tenuta in considerazione la crioglobulinemia
- In presenza di crioglobuline circolanti è obbligatoria la ricerca del virus dell'epatite C
- La diagnosi di crioglobulinemia mista di tipo essenziale (EMC) prevede l'assenza di anti-HCV e la mancata associazione con patologie autoimmuni, disordini linfoproliferativi e neoplasie
- L'ipocomplementemia isolata del C4 deve far sempre ricercare la presenza di crioglobulinemia
- La malattia renale nella MC non correlata a HCV è caratterizzata da alto rischio di sviluppare sindrome di Sjögren primaria e linfoma non-Hodgkin, motivo per uno stretto monitoraggio clinico
- La crioglobulinemia mista (codice ICD9-CM:2732) è classificata nel registro delle malattie rare con codice di esenzione RC0110 [15]

BIBLIOGRAFIA

1. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 444-54; <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.01.008>
2. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, et al. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus* 2000; 9: 83-91; <http://dx.doi.org/10.1191/096120300678828127>
3. Shihabi ZK. Cryoglobulins: an important but neglected clinical test. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 395-408
4. Gorevic PD. Rheumatoid factor, complement, and mixed cryoglobulinemia. *Clin Dev Immunol* 2012; ID439018; <http://dx.doi.org/10.1155/2012/439018>
5. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1183-90; <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.150755>
6. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012; 379: 348-60; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60242-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60242-0)
7. Monti G, Saccardo F, Castelnovo L et al. Prevalence of mixed cryoglobulinaemia syndrome and circulating cryoglobulins in a population-based survey: the Origgio study. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 609-14; <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.005>
8. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco A, et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33: 19-28; <http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2003.50020>
9. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, et al. Increased risk of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2101-8; <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.19.2101>
10. Mascia MT, Ferrari D, Campioli D, et al. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Dig Liver Dis* 2007; 39: S61-S64; [http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(07\)80013-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(07)80013-2)
11. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 25; <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-3-25>
12. Okura T, Jotoku M, Miyoshi K, et al. Case of membranoproliferative glomerulonephritis due to essential cryoglobulinaemia without hepatitis C virus infection. *Geriatr Geronto Int* 2009; 9: 92; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0594.2008.00493.x>
13. Cohen Tervaert JW, Van Paassen P, Damoiseaux J. Type II cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C infection: the Dutch experience. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1107: 251-8; <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1381.027>
14. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine* 2009; 88: 341-8
15. Allegato 1 al D.M. N° 279/2001 (elenco malattie rare esentate dalla partecipazione al costo) Gazzetta Ufficiale, supplemento ordinario, serie generale n.160 del 12/07/2001