

# ISQUEMIA EN MIEMBROS INFERIORES EN PACIENTE CON HEPATITIS C

J.M. Rubio-Rubio<sup>1</sup>, I. Carmona-Soria<sup>2</sup>, M. Jiménez-Sáenz<sup>2</sup> (RAPDonline@sapd.es), A. Prados-Gallardo<sup>1</sup>

Servicio de Medicina Interna<sup>1</sup>. Servicio de Aparato Digestivo<sup>2</sup>. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Descripción del caso clínico

Mujer de 54 años con antecedentes de hipertensión arterial. Diagnosticada, 4 años antes, de hepatitis crónica por virus C y crioglobulinemia mixta secundaria con polineuropatía, había sido tratada con interferón pegilado y ribavirina con respuesta viral. Desde varios meses antes presentaba dolor en pié izquierdo, con claudicación intermitente y cianosis del tercer dedo. Un tratamiento con vasodilatadores intravenosos no indujo mejoría.

La paciente ingresa con mal estado general, anemia multifactorial y signos de neuropatía distal con pérdida de reflejos tendinosos. No había ascitis, ni encefalopatía hepática. Se observaba necrosis del tercer dedo, con signos de isquemia del segundo y primer dedo del pié izquierdo y livedo reticularis (Figuras 1 y 2). Analíticamente había anemia (Hb 10.9 g/dL, hematocrito 32%, hipertransaminasemia moderada, función renal normal, hipergammaglobulinemia policlonal, crioglobulinas positivas y autoanticuerpos negativos. La Rx de tórax era normal. La arteriografía de miembros inferiores no detectó estenosis, ni compromiso proximal; existía pérdida de calibre de los vasos distales del pié izquierdo con disminución de la perfusión sin evidencia de oclusión. Se inició tratamiento con corticoides, pero finalmente hubo que realizar una triple amputación digital.

## Comentarios a la imagen

La infección crónica por virus C de la hepatitis (VHC) es la causa subyacente más frecuente (70-100%) de crioglobulinemia mixta tipo II (CGNM)<sup>1</sup>. Aunque el porcentaje varía según el país, alrededor de un 30-50% de los pacientes con infección crónica por VHC tiene crioglobulinemia<sup>2</sup>, aunque con criocritos bajos y sin manifestaciones clínicas. En un 1-2% de los casos<sup>3-4</sup> la CGNM se manifiesta, la mayoría de las veces con la clásica tríada de astenia, artralgias y vasculitis cutánea, tal como fue ya descrita en 1966 por Meltzer y Franklin. Pero en estos pacientes es además posible la asociación con linfoma y pueden desarrollarse otras múltiples complicaciones, especialmente renales y neurológicas, pero también en otras vísceras<sup>5</sup>.

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que preci-



Figura 1

Necrosis distal en el tercer dedo del pié izquierdo.



Figura 2

Se observaba, junto a la necrosis distal en el tercer dedo del pié izquierdo, signos de isquemia en el primero y segundo dedo y livedo reticularis en la pierna.

pitan a temperaturas por debajo de 37°C y se disuelven con el calentamiento. Las manifestaciones clínicas se deben en estos pacientes, en parte, al depósito de inmunocomplejos con activación de la cascada del complemento, para iniciar el desarrollo de una vasculitis leucocitoclástica y, en parte también, a la precipitación de las crioglobulinas con la correspondiente obstrucción vascular. Algunos pacientes tienen anticuerpos anticardiolipina<sup>6</sup>, o los desarrollan durante el tratamiento con interferón, pero estos no suelen inducir fenómenos trombóticos<sup>7</sup>. En esta entidad están preferentemente afectadas las arterias de pequeño calibre y menos frecuentemente las arterias de mediano tamaño y los vasos venosos. Pero en definitiva en función de la localización de la afectación vascular se van a producir unas manifestaciones clínicas determinadas.

Más del 50% de los pacientes con CGNM tienen un curso relativamente benigno con un buen pronóstico y una aceptable supervivencia, pero un porcentaje entre el 15% y el 35% tienen manifestaciones viscerales severas, asociadas a un alto riesgo de mortalidad<sup>8</sup>. Las situaciones de peor pronóstico están asociadas a la insuficiencia renal por glomerulonefritis, isquemia intestinal por vasculitis, hemorragia pulmonar y afectación del sistema nervioso central. En la serie de Saccardo<sup>9</sup>, las complicaciones cardiovasculares eran la principal causa de muerte en estos pacientes, después de las causas específicamente relacionadas con la enfermedad hepática. De hecho, aunque la afectación cutánea es frecuente en los pacientes con CGNM, los signos de isquemia, manifestados por fenómenos de Raynaud, livedo reticularis y especialmente por úlceras cutáneas y necrosis digitales, o de otros órganos distales son menos frecuentes<sup>10-13</sup>. Estas complicaciones aparecen o se pueden agravar durante el tratamiento con interferón y obligan con frecuencia a la amputación, a pesar del tratamiento médico<sup>14-15</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Bombardieri S. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia. *Eur J Clin Invest* 1993;23:399-405.
2. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291-1300
3. Trendelenburg M, Schifferli JA. Cryoglobulins are not essential. *Ann Rheum Dis* 1998;57:3-5.
4. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinaemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
5. Dore MP, Fattovich G, Sepulveda AR, Realdi G. Cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2007;52:897-907.
6. Jacq F, Emmerich J, Héron E, Lortholary O, Bruneval P, Fiessinger JN. Distal gangrene and cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection with presence of anticardiolipin antibodies. *Rev Med Interne* 1997;18:324-7.
7. Carmona-Soria I, Jiménez-Sáenz M, González-Vilches J, Herreriás-Gutiérrez JM. Development of lupic anticoagulant during combination therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:965-7.
8. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, Nardi N, Nicolás JM, Forns X, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:189-96.
9. Saccardo E, Novati P, Sironi D, Castelnovo L, Rinaldi G, Monti G. Causes of death in symptomatic cryoglobulinemia: 30 years of observation in a Department of Internal Medicine. *Dig Liver Dis* 2007;39 Suppl 1:S52-4.
10. Mironiuc A, Comes L, Constantinescu I, Mironiuc C, Bontea D. Cryoglobulinemic vasculitis with multiple digital necrosis in viral hepatitis. *Rom J Intern Med* 2008;46:91-5.
11. Daniels AH, Wilson CL, Harrison RA. Hepatitis C-associated leukocytoclastic vasculitis with anticardiolipin antibodies causing penile necrosis and deep venous thrombosis in the absence of cryoglobulinemia. *J Hosp Med* 2008;3:170-2.
12. Griffiths TA, Daniel CJ, Harris EJ Jr. Bilateral forefoot ischemia as a premonitory symptom of mixed cryoglobulinemia. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:213-7.
13. van Dycke KJ, de Vriese AS, Matthys EG. Extensive acronecrosis as a manifestation of mixed cryoglobulinaemia: a case report. *Acta Clin Belg* 2003;58:58-61.
14. García García B, Sancho Bueso T, Gil Catalinas F, Bernardino de la Serna JI, García Puig J. Lower limb ischaemia in a patient with HCV hepatitis treated with alpha-interferon. Brouer classification type III cryoglobulinemia. *Rev Clin Esp* 2001;201:283-4.
15. Cid MC, Hernández-Rodríguez J, Robert J, del Río A, Casademont J, Coll-Vinent B, et al. Interferon-alpha may exacerbate cryoglobulinemia-related ischemic manifestations: an adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity. *Arthritis Rheum* 1999;42:1051-5.

Correspondencia:

J.M. Rubio-Rubio  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena.  
Avenida Doctor Fedriani 3. 41003 Sevilla.