



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 215

1° de julio de 2010

Mujer de 54 años con episodios cianosis acra al exponerse al frío

Presenta: Dra. Agustina Rodil

Discute: Dr. Maximiliano Sicer

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual: De 3 años de evolución refiere episodios de cianosis en regiones acras y en región peribucal, al exponerse a bajas temperaturas. Dichos episodios se acompañan de dolor en las regiones involucradas, y revierten al abandonar los ambientes fríos. En los últimos meses los episodios aumentan en frecuencia y en intensidad, por lo que acude a la consulta.

Antecedentes personales:

- Gestas: 3, partos: 3, abortos: 0.
- Metrorragia en 2007 por pólipo hiperplásico endometrial (requirió polipectomía).
- Laboratorio (un mes previo):
 - VDRL: no reactivo.
 - Factor reumatoide: no reactivo.
 - FAN: positivo: 1/20.

Examen Físico:

Paciente vigil, orientada en tiempo, espacio y persona.
Signos vitales: PA: 130/80 mmHg, FC: 94 lpm, FR: 18 cpm, T: 36.1 °C.

Cuello: no se palpan adenomegalias ni tiroides, ingurgitación yugular 2/6 con colapso inspiratorio.

Aparato cardiovascular: no se observan ni se palpan latidos patológicos. Ruidos normofonéticos, no se auscultan soplos, R3 ni R4.

Aparato respiratorio: respiración costo abdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular conservado sin ruidos agregados.

Abdomen: ruidos hidroaéreos conservados. Blando, depresible e indoloro. No se palpan visceromegalias.

Miembros: tono, trofismo, fuerza y temperatura conservados. Pulsos periféricos conservados y simétricos.

Genitales: lesión hipopigmentada no pruriginosa en mucosa de horquilla vulvar

Resto del examen físico sin alteraciones.

Métodos complementarios

Laboratorio general:

	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3
Hematocrito (%)	43	40	38	39
Hemoglobina (g/dL)	15	12,8	10	12,5
Glóbulos blancos/mm ³	8.000		10.240	
Plaquetas / mm ³	197000		490.000	
Glucemia (mg/dL)	89	84	120	
Uremia (mg/dL)	22	23	18	
Creatinemia (mg/dL)	0,67	0,59	0,5	
Natremia (mEq/L)	136	141	139	
Kalemia (mEq/L)	3,8	3,89	3,35	
Bilirrubina total (mg/dL)	0,47			0,31
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,12			0,03
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0,35			0,28
TGO (U/L)	23			
TGP (U/L)	25			
FA (U/L)	324			
GGT (U/L)	32			
LDH (U/L)		521		436
TP (segundos)	12,8			
KPTT (segundos)	27			
VES (mm/1° hora)	40			

Frotis de sangre periférica: microhematocrito 39%, leucocitos: 5000/mm³ (70% N, 6% E, 22% L, 2% M), plaquetas: 350000 cel/mm³. Marcada aglutinación eritrocitaria.

Test de Coombs directo: positivo.

Complemento: C3: 119 mg%, C4: 30 mg%.

Crioglobulinas: negativas.

Crioaglutininas:

- Autoanticuerpos: > 4096
- Isoanticuerpos: > 4096
- Cordón: 1024

Ac Anti Cardiolipinas: IgG: negativo, IgM: negativo.

Radiografía de tórax frente (Imagen 1): sin alteraciones del marco óseo, índice cardiorácico conservado, campos pulmonares sin infiltrados, fondos de saco libres.

Evolución: durante la internación la paciente permanece asintomática, normotensa y afebril. Se indica protección térmica de las extremidades, con lo cual no repite episodios de dolor y cianosis como los que motivaron la consulta. Se otorga alta hospitalaria para continuar los estudios por consultorio externo.

Estudios pendientes:

- Serologías para VHB, VHC y HIV.
- Proteinograma por electroforesis.
- Capilaroscopia.
- Biopsia de médula ósea.

Imágenes



Radiografía de tórax de frente: no se evidencias alteraciones

Discusión del caso clínico

Se discute el caso de una mujer de 54 años, que consulta por cuadro 3 años de evolución caracterizado por episodios de cianosis y dolor en regiones acras y en región peribucal, desencadenados por la exposición a bajas temperaturas y que revierten al abandonar los ambientes fríos. En los últimos meses los episodios aumentan en frecuencia y en intensidad, lo cual motiva la consulta al afectar las tareas cotidianas. Durante la internación se realiza un extendido de sangre periférica que informa una marcada aglutinación eritrocitaria, se constata un test de Coombs directo positivo y crioaglutininas positivas a altos títulos.

Como dato guía de mi discusión voy a tomar a la **cianosis distal**. En todo paciente que se presenta con este cuadro debemos descartar, en primer lugar, la cianosis secundaria a hipoxemia, que debe ser sospechada ante alteraciones gasométricas y cardiopulmonares. Otra entidad a descartar es la enfermedad vascular periférica, principalmente ante la presencia de pulsos disminuidos o alteración en la exploración vascular.

Estos cuadros quedarían alejados, debido a que nuestra paciente no presenta ninguno de los signos mencionados.

Con respecto al cuadro de **cianosis distal producida o exacerbada por la exposición al frío**, debemos

diferenciar tres entidades: perniosis ("sabañones"), acrocianosis y fenómeno de Raynaud.

La **perniosis** se trata de un trastorno vasculítico que se manifiesta con placas violáceas o eritematosas, que suelen estar acompañadas de prurito y dolor. Evolucionan generalmente a la remisión en 2 a 3 semanas, aunque hay casos que pueden prolongarse y presentar ampollas o úlceras. Estas características no coinciden con el cuadro de nuestra paciente.

La **acrocianosis** es un trastorno caracterizado por la presencia de cianosis persistente, que suele exacerbarse ante la exposición al frío, sin ser precedida por palidez.

En cambio, el **fenómeno de Raynaud** se manifiesta de manera intermitente, como en el caso en discusión. Este fenómeno surge como una respuesta vascular exagerada a estímulos como la exposición al frío o la tensión emocional. Si bien se ven afectadas más frecuentemente las manos, también puede afectar pies, nariz y orejas. Se presenta con cambios intermitentes en la coloración cutánea. Típicamente se describen episodios trifásicos, caracterizados por una primera fase de palidez, producto de una vasoconstricción arteriolar; seguido de una fase de cianosis debido al estancamiento capilar; y por último una fase de rubor, como consecuencia de la revascularización capilar. Las primeras dos fases pueden acompañarse de parestesias y dolor secundaria a isquemia. Sin embargo, más del 50% de los casos no suelen presentarse de la manera típica, presentando solamente cianosis, como en este caso. Entonces, ante la presencia de cianosis de características intermitente, desencadenada por los estímulos antes mencionados, podemos realizar el diagnóstico de fenómeno de Raynaud, ya que es un diagnóstico eminentemente clínico.

Este fenómeno puede tratarse de un trastorno primario (Enfermedad de Raynaud), y en esos casos hay ciertos criterios orientativos, como simetría de las crisis en ambas manos, ausencia de cambios tróficos, capilaroscopia normal, FAN y VES normales y la ausencia de signos de vasculopatía periférica. Esta entidad se suele manifestar en mujeres de 15 a 30 años. En cambio, hay ciertos hallazgos que suelen orientarnos a que el trastorno sea secundario, como ser el comienzo de los síntomas a una edad mayor a 40 años, sexo masculino, crisis asimétricas, dolor intenso y trastornos tróficos, signos de enfermedad sistémica y alteraciones en el laboratorio. En nuestro caso, la edad de la paciente y las alteraciones de laboratorio, obligan a descartar un proceso secundario.

El fenómeno de Raynaud secundario (Síndrome de Raynaud) puede deberse a múltiples causas, por lo tanto considero indispensable un abordaje racional, con el objeto de optimizar los recursos disponibles. En primer lugar debemos evaluar la presencia de factores causantes o agravantes, como el uso de ciertos

fármacos (derivados ergotamínicos, metisergida, bloqueadores adrenérgicos beta, bleomicina, vinblastina, cisplatino); antecedentes traumáticos (lesiones por vibraciones, síndrome de la mano del martillo, descarga eléctrica, lesiones por frío, mecanografía, tocar el piano) y alteraciones neurológicas (trastornos de los discos intervertebrales, siringomielia, tumores de la médula espinal, ictus, poliomielitis, síndrome del túnel carpiano).

En una segunda instancia deben buscarse colagenopatías mediante un laboratorio inmunológico. En casos de presentar pulsos alterados o lesiones tróficas significativas debe considerarse la posibilidad de una enfermedad arterial oclusiva. De no haberse arribado al diagnóstico, deben plantarse causas menos frecuentes como endocrinopatías (síndrome carcinoide, feocromocitoma, hipotiroidismo) y discrasias sanguíneas (crioaglutininas, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, trastornos mieloproliferativos, macroglobulinemia de Waldenström).

Nuestra paciente presentaba crioaglutininas a altos títulos. Es importante saber diferenciar tres discrasias hematológicas producidas proteínas que causan trastornos frente a exposición a bajas temperaturas como son la crioglobulinemia, la criofibrinogenemia y la crioaglutininemia. En las primeras dos se produce el fenómeno de crioprecipitación, es decir la precipitación proteica en plasma a bajas temperaturas.

La **crioglobulinemia** cursa con la precipitación de anticuerpos en el suero, clasificándose en distintos tipos según el tipo de inmunoglobulina involucrada. La tipo I es causada por anticuerpos monoclonales generalmente secundarios a procesos linfoproliferativos, suele manifestarse por síntomas secundarios a la hiperviscosidad sanguínea con isquemia distal. La tipo II (mixta) es provocada por la combinación de anticuerpos monoclonales y policlonales que pueden estar asociados a infecciones como hepatitis C y HIV. La tipo III esta relación a anticuerpos policlonales que suelen ser manifestación de colagenopatías. La crioglobulinemia tipo II y III suelen presentarse con síntomas sistémicos como artralgia, purpura palpable, neuropatía y glomerulonefritis.

La **criofibrinogenemia** se caracteriza por la precipitación del fibrinógeno o productos de derivación del mismo en el plasma pero no en el suero. Puede tratarse de un fenómeno primario o secundario a colagenopatías, infecciones o neoplasias. Suele manifestarse con síntomas por hiperviscosidad sanguínea.

La **enfermedad por crioaglutininas** se caracteriza por anticuerpos que reaccionan con antígenos en la superficie de glóbulos rojos, ante la exposición a bajas temperaturas. Se trata de inmunoglobulinas M (IgM) que pueden ser halladas normalmente en el suero a

bajos títulos. Producen enfermedad ante aumento de títulos y/o de la amplitud térmica. La misma puede manifestarse con anemia hemolítica y alteraciones cutáneas provocadas por el frío como acrocianosis y fenómeno de Raynaud. En este caso se presenta con alteraciones cutáneas sin evidencias de hemólisis. La ausencia de hemólisis puede explicarse como resultado de la ineficiencia de los anticuerpos fríos para destruir glóbulos rojos. Debemos tener en cuenta que el sistema retículo endotelial carece de receptores para IgM, por lo tanto la hemólisis depende exclusivamente de la activación del sistema de complemento. Debido a la presencia de proteínas inhibitoras del complemento en la superficie de los glóbulos rojos, se requieren muy altos títulos de Crioaglutininas para lograr destruirlos. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza a partir de manifestaciones clínicas, presencia de aglutinación eritrocitaria, test de Coombs directo positivo y presencia de crioaglutininas. Una vez diagnosticada, es fundamental evaluar la causa de producción de anticuerpos, la cual puede ser secundaria a procesos infecciosos o neoplásicos, o bien tratarse de un trastorno idiopático. Las crioaglutininas pueden relacionarse con distintas infecciones, principalmente con *Mycoplasma pneumoniae* y mononucleosis infecciosa. Los anticuerpos suelen hacer un pico a las 2 semanas de la infección y desaparecer a los 2 meses, lo cual no coincidiría con el cuadro en discusión. Por lo que es de vital importancia, descartar un proceso neoplásico hematológico, como linfoma, leucemia linfocítica crónica y macroglobulinemia de Waldenström. La forma idiopática denominada enfermedad crónica benigna por crioaglutininas, se diagnostica por exclusión. Sin embargo, según distintos reportes un 5 a 10% de estos pacientes presentará un trastorno linfoproliferativo, por lo que deben ser controlados periódicamente. El tratamiento dependerá de la enfermedad de base. En cuanto al tratamiento sintomático, generalmente es suficiente evitar la exposición a bajas temperaturas. En caso de cuadros severos, puede recurrirse a agentes citotóxicos como la ciclofosfamida o clorambucilo, el uso de rituximab o a la plasmaféresis. No son eficaces la corticoterapia ni la esplenectomía.

Como conclusión considero que estamos frente a un paciente con fenómeno de Raynaud secundario a enfermedad por crioaglutininas. Creo que la principal conducta es descartar una neoplasia hematológica, por lo que sugiero la realización de una biopsia de médula ósea y un proteinograma por electroforesis. Debido a que se trata de un cuadro con manifestaciones leves, sugiero evitar la exposición al frío como única medida mientras se espera el resultado de los métodos complementarios.

Bibliografía

1. Dowd, PM. Reactions to cold. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Textbook of Dermatology. 6nd ed. Oxford:Blackwell Publishing; 2004. p. 962-971.

2. Wigley, FM. Clinical practice. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347:1001.
3. Block, JA, Sequeira, W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001; 357:2042.
4. Smith, SB, Arkin, C. Cryofibrinogenemia: incidence, clinical correlations, and a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1972; 58:524.
5. Gertz, MA. Cold agglutinin disease. *Clin Lymphoma* 2005; 5:290.
6. Gertz, MA. Management of cold hemolytic syndrome. *Br J Haematol* 2007; 138:422.