



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Carta al Editor

Púrpura crioglobulinémica e infección por COVID-19



Cryoglobulinemic purpura and COVID-19 infection

Sr. Editor:

Se trata de una mujer de 54 años, exfumadora, con antecedentes de HTA, asma y artrosis. Presentó una infección por COVID-19 a principios de junio del 2021 que cursó con fiebre, tos seca y artralgias. Tras la resolución del cuadro en domicilio, consultó en Urgencias a final de junio por artralgias generalizadas, púrpura cutánea asociada a dolor urente en miembros inferiores y glúteos, edemas con fovea hasta muslos, febrícula e hipertensión. Las pruebas complementarias demostraron una anemia microcítica con necesidad transfusional, un síndrome nefrítico con consumo de complemento C3 y FR elevado, con ANCA y resto de autoinmunidad negativa. La serología fue negativa para sífilis, virus herpes 2, VIH, VHB, VHC y virus de Epstein-Bar (VEB), con IgG positiva para virus herpes 1 y CMV. En un ecocardiograma transtorácico se evidenció derrame pericárdico moderado y miocardiopatía hipertrófica septal, sin hallazgos de enfermedad infiltrativa en RM cardiaca. Una TC *body* descartó neoplasia y se informó de infiltrados intersticiales en vidrio deslustrado con posible asociación a infección viral previa. La paciente presentó mejoría clínica y analítica con tratamiento sintomático, pauta de corticoides descendente y solicitó el alta por traslado de domicilio. En agosto consultó por la misma sintomatología, se cursó ingreso y se realizó de nuevo el estudio. Se constató un síndrome nefrítico, aumento del derrame pericárdico a moderado-grave y resolución de los infiltrados pulmonares en la TC. Adicionalmente se solicitaron IGRA y crioglobulinas que fueron positivas; una biopsia cutánea que informó de vasculitis leucocitoclástica y una biopsia renal, con informe de glomerulonefritis membranoproliferativa crioglobulinémica. El estudio de líquido pericárdico fue compatible con exudado, sin aislamiento microbiológico, con PCR de TBC negativa y ausencia de células malignas. Se completó el estudio con un electromiograma que informó de polineuropatía axonal sensitivo-motora y una PET-TC que descartó hallazgos indicativos de lesiones neoplásicas o de alto grado metabólico. El diagnóstico definitivo fue de crioglobulinemia mixta con glomerulonefritis membranoproliferativa, vasculitis leucocitoclástica y polineuropatía axonal sensitivo-motora, con antecedente reciente de infección por COVID-19. Derrame pericárdico grave en posible relación con infección previa por COVID-19. Tuberculosis latente. El tratamiento del síndrome crioglobulinémico va a depender de la gravedad y, en cualquier caso, hay que considerar el tratamiento de la causa subyacente cuando existe. Los casos leves generalmente no requieren tratamiento inmunosupresor y a medida que el caso es más grave el tratamiento consistirá en corticoides y rituximab, considerando pulsos de corticoides

y plasmaféresis en caso de compromiso vital o de órgano¹. La paciente siguió tratamiento con antihipertensivos, analgésicos y anticonvulsivantes por el dolor neuropático. Ante la duda de origen tuberculoso del derrame pericárdico, no se iniciaron corticoides y se pautaron tuberculostáticos hasta obtener resultados negativos del cultivo de micobacterias del líquido. La paciente presentó mejoría clínica y normalización de parámetros analíticos, y continuó seguimiento en consultas con buena evolución clínica, estabilización de función renal y tratamiento coadyuvante para la neuropatía en miembros inferiores.

Se han descrito numerosos casos de enfermedad autoinmune en relación con la infección por COVID-19, entre ellos varios tipos de vasculitis, pero no hay descritos hasta ahora casos de vasculitis crioglobulinémica, por lo que nos parece un caso interesante para aportar a la literatura. Las crioglobulinas son inmunoglobulinas (Ig) que precipitan a temperaturas bajas, su presencia en sangre se denomina crioglobulinemia y cuando produce sintomatología se utiliza el término de síndrome crioglobulinémico¹. Este se puede sospechar en pacientes que presentan artralgias, púrpura cutánea o úlceras, glomerulonefritis y neuropatía periférica, como nuestra paciente. La crioglobulinemia de tipo I está compuesta por Ig monoclonales, se asocia a discrasias de células plasmáticas y síndromes linfoproliferativos, mientras que las tipo II y III se agrupan bajo el término de crioglobulinemia mixta, están formadas por Ig policlonales (III) o monoclonales y policlonales (II) y se asocian a infecciones, enfermedades autoinmunes sistémicas y síndromes linfoproliferativos. En relación con procesos infecciosos destaca la infección crónica por VHC, aunque también se han descrito casos con VHB y de forma ocasional tras la infección por VIH, CMV, VEB y parvovirus B19². Las infecciones virales desencadenan una respuesta inmunitaria en el organismo huésped y en ocasiones pueden desequilibrar la tolerancia inmunológica dando lugar a alteraciones autoinflamatorias y autoinmunes. En este sentido se ha relacionado el virus de la COVID-19 con enfermedades como el síndrome de Guillain-Barré, anemia hemolítica autoinmune y numerosas vasculitis, como el síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (una vasculitis con características similares a la enfermedad de Kawasaki) o el eritema pernio³. Respecto a este último, se han descrito casos de criofibrinogenemia en relación con la pandemia por COVID-19, como demuestra la serie de Gómez-Fernández et al⁴. Esta vasculitis se caracteriza por la formación de placas eritematosas o máculas purpúricas localizadas en pies y dedos de los pies. Los precipitados de criofibrinógeno se observan solo en plasma, pueden contener Ig, aunque están compuestos principalmente de fibrinógeno, fibrina, fibronectina o productos de degradación de la fibrina. Una diferencia con las crioglobulinas es que estas últimas se forman en suero y en plasma. En relación con la crioglobulinemia, se han descrito casos de brotes tras la vacunación contra COVID-19⁵ en pacientes ya diagnosticados previamente de crioglobulinemia, pero no hay casos *de novo* descritos tras la infección.

Nuestra paciente presentó un síndrome crioglobulinémico tras la infección, no queda claro si la infección por COVID 19 pudo estar en relación con el desequilibrio en la tolerancia inmunológica y la formación de crioglobulinas o actuar como precipitante de un cuadro latente no diagnosticado previamente. Lo que sí parece evidente es la relación de la infección por COVID y el síndrome crioglobulinémico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

A Arnedo Díez de los Ríos, Hidalgo Conde y Abarca Costalago.

Bibliografía

1. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine*. 2019;86:707–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.016>.

2. Belizna CC, Hamidou MA, Levesque H, Guillemin L, Shoenfeld Y. Infection and vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:475–82, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep026>.
3. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33:155–62, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000776>.
4. Gómez-Fernández C, López-Sundh AE, González-Vela C, Ocejo-Vinyals JG, Mayor-Ibarguren A, Salas-Venero CA, et al. High prevalence of cryofibrinogenemia in patients with chilblains during the COVID-19 outbreak. *Int J Dermatol*. 2020;59:1475–84, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.15234>.
5. Visentini M, Gragnani L, Santini SA, Urarro T, Villa A, Monti M, et al. Flares of mixed cryoglobulinemia vasculitis after vaccination against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:441–3, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221248>.

Javier Martín Moyano

Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

Correo electrónico: javimartinmoyano@gmail.com