

## VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA EM PORTADOR DO VÍRUS DA HEPATITE C - RELATO DE CASO<sup>1</sup>

### CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS BY HEPATITIS C – CASE REPORT

Carolina Barros KAHWAGE<sup>2</sup>, Lilian Lima da SILVA<sup>3</sup> e Natália Sousa ESTEVES<sup>4</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** relatar um caso de vasculite crioglobulinêmica com diagnóstico sorológico de Hepatite C crônica. **Relato de caso:** paciente do sexo masculino, 63 anos, apresentando manchas difusas pelo corpo. O quadro evoluiu para o surgimento de petéquias e úlceras em MMII, polineuropatia sensitiva padrão em bota, associação a sinais e sintomas constitucionais, como febre, anorexia, artralgia e mialgias. Exames sorológicos detectaram infecção pelo vírus da Hepatite C e crioglobulinemia. Após ser submetido à pulsoterapia com metilprednisolona, seguida de três sessões de plasmaférese, sem melhora significativa, optou-se por instituir terapia com anticorpo monoclonal anti-CD20 (Rituximabe). O paciente recuperou-se e recebeu alta hospitalar. **Considerações Finais:** a associação entre hepatite C e crioglobulinemia ainda é subdiagnosticada, por isso, o profissional de saúde deve atentar para suas manifestações clínicas, uma vez que o tratamento varia de acordo com a gravidade do acometimento clínico. Neste caso, o uso do Rituximabe mostrou benefício no tratamento da vasculite crioglobulinêmica causada pelo vírus da hepatite C com acometimento cutâneo-articular e pulmonar, sem resposta às terapias prévias.

**DESCRITORES:** Crioglobulinemia, Hepatite C, Vasculite.

#### INTRODUÇÃO

A Crioglobulinemia é um distúrbio linfoproliferativo que ocorre em associação com uma variedade de infecções e doenças sistêmicas e que pode levar a deposição de imunocomplexos circulantes em vasos sanguíneos de médio e pequeno calibres.<sup>1</sup>

A vasculite por crioglobulinemia inicia com sintomas e sinais inespecíficos e se desenvolve lentamente durante semanas ou meses, sendo um dos maiores desafios diagnósticos da medicina<sup>2</sup>.

#### OBJETIVO

Descrever o caso clínico de um paciente portador do vírus da hepatite C que evoluiu com vasculite crioglobulinêmica.

#### RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 63 anos e 11 meses, faioderma, paraense, residente em Ananindeua – Pará, referiu que há 7 anos apresentou quadro de manchas avermelhadas difusas pelo corpo, poupando face e pescoço com remissão espontânea. Algum tempo após

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Hospital Jean Bitar / Hospital Ophir Loyola. Belém, Pará, Brasil

<sup>2</sup> Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará. Especialista em Reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia e Supervisora do Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Ophir Loyola.

<sup>3</sup> Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Pará. Médica Residente em Clínica Médica no Hospital Ophir Loyola.

<sup>4</sup> Graduação em Medicina pela Centro Universitário do Pará. Médica Residente em Clínica Médica no Hospital Ophir Loyola.

estes sintomas iniciais, evoluiu com surtos de edema nos membros inferiores (MMII) e sinais e sintomas constitucionais (febre, perda de apetite, artralgia e mialgia de forte intensidade), principalmente quando viajava para locais frios.

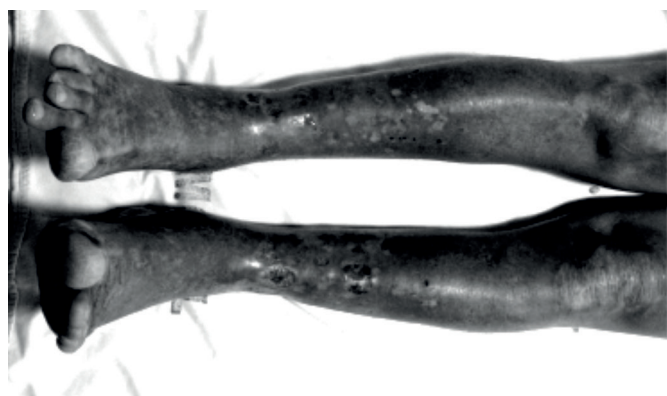
Nos últimos anos apresentou piora do quadro, com púrpuras predominantemente em MMII, progredindo para úlceras profundas dolorosas, de difícil cicatrização, associadas à dor em “queimação e choque nas pernas”, dificultando a deambulação.

Em janeiro de 2014 procurou atendimento especializado, sendo internado para investigação diagnóstica, pela suspeita de vasculite sistêmica.

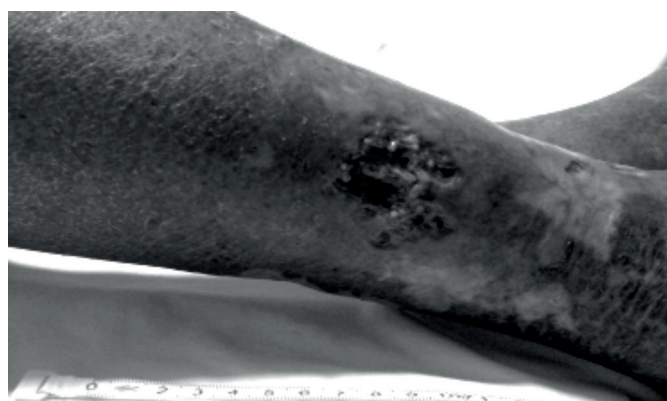
### Exame Físico

De achados positivos havia lesão crostosa em lábio superior, telangiectasias em 1/3 anterossuperior do tórax e ginecomastia bilateralmente.

Presença de eritema palmar bilateral, e úlceras isquêmicas na face anterior das pernas, com bordas elevadas, bem delimitadas, irregulares, com fundo granuloso, de tamanhos variados, a maior com 4 cm (Figuras 1 e 2).



**Figura 1** – Úlceras isquêmicas em face anterior das pernas, com bordas elevadas, irregulares e fundo granuloso.



**Figura 2** – Maior lesão medindo cerca de 4cm de diâmetro.

Ao exame neurológico demonstrou disestesia, e alodinia na face anterior da perna e pé bilateralmente.

O restante do exame físico encontrava-se dentro da normalidade.

### Exames Complementares

O paciente apresentou positividade para o vírus da hepatite C (Genótipo 1b, carga viral de 465UI/ml) e para pesquisa de crioglobulinas no sangue.

Em biópsia de pele de MMII à macroscopia observou-se fragmento cônico de pele de coloração pardo-acastanhada, consistência firme e elástica, superfície rugosa e pilificada, medindo 0,5 x 0,4cm.

Aos cortes, tecido pardacento (12F; 1B; TI; JB) e à microscopia presença de epiderme retificada com discreta hiperqueratose na derme superficial. Capilares sanguíneos com células endoteliais tumefeitas, com depósitos de aspecto fibrinóide, espessando suas paredes e circundados e permeados por neutrófilos, com leucocitoclasia. Esboços de granulomas epitelióides permeando filetes nervosos e vasos.

A pesquisa de BAAR no fragmento foi negativa e o diagnóstico histopatológico de vasculite neutrófilica com esboços de granulomas epitelióides permeando vasos e filetes nervosos, foi estabelecido.

### Evolução

Após diagnóstico de hepatite C e vasculite por crioglobulinemia, optou-se por iniciar pulsoterapia com metilprednisolona 700mg/dia, por três dias, seguida de três sessões de plasmaférese, com 12 frascos de albumina humana a 20% por sessão para o tratamento da vasculite.

O paciente evoluiu com insuficiência respiratória aguda, necessitando de internação em Unidade de Terapia Intensiva por 3 dias. Tomografia computadorizada de tórax revelou alveolite e pneumonite intersticial aguda provavelmente secundária à vasculite, entretanto, não foi possível realizar biópsia devido à instabilidade clínica.

No 14º dia de internação hospitalar, instituiu-se terapia com anticorpo monoclonal anti-CD20 (Rituximabe) 1g/dia, por dois dias. O paciente apresentou boa resposta, com melhora do quadro pulmonar e cutâneo, recebendo alta hospitalar no 24º dia de internação para acompanhamento nos ambulatórios de Reumatologia e Hepatologia.

### DISCUSSÃO

A associação entre crioglobulinemia mista e VHC foi descrita pela primeira vez em 1990, entretanto a incidência e prevalência desta associação são

subestimadas, e cerca de 5% dos pacientes portadores de hepatite C crônica irão desenvolver vasculite crioglobulinêmica.<sup>3,4</sup>

As vasculites crioglobulinêmicas são doenças provocadas pelo depósito de imunoglobulinas com capacidade de se precipitarem em baixas temperaturas, sendo classificadas em tipo I (monoclonais, associadas a doenças linfoproliferativas), II e III, que apresentam componentes policlonais (mistas), sendo que no tipo II, 80% dos casos estão relacionados à infecção pelo VHC.<sup>5</sup>

Sua tríade clínica clássica consiste em púrpura, artralgia, fraqueza e, por envolvimento de vários órgãos, leva a alterações hepáticas, glomerulonefrite, neuropatia periférica e vasculite generalizada.<sup>6</sup>

Após a positividade sorológica para hepatite C e a identificação de crioglobulinas séricas, obteve-se no presente caso um diagnóstico definitivo de crioglobulinemia mista por hepatite C.

O tratamento da crioglobulinemia é variável e inclui desde o tratamento etiológico do vírus da hepatite C, até a monitorização em quadros assintomáticos, e está indicado o uso de corticosteroides, plasmaférese, ciclofosfamida e Rituximabe, para situações de maior gravidade que cursam com glomerulonefrite rapidamente progressiva, neuropatia sensoriomotora e vasculite com acometimento difuso.<sup>7</sup>

Não há, no entanto, dados na literatura que sustentem o melhor tratamento para vasculites crioglobulinêmicas associadas ao vírus da hepatite C.

Sabe-se que o tratamento da infecção viral com interferon pode exacerbar o quadro de vasculite preexistente em decorrência do seu efeito antiangiogênico e, com isso, determinar isquemia do local das lesões. Por outro lado, o uso de imunossupressor nas vasculites podem aumentar a carga viral e promover reativação da lesão hepática, sendo assim imprescindível o acompanhamento clínico e laboratorial do quadro hepático.<sup>8</sup>

Neste caso, após algumas tentativas terapêuticas, optou-se pelo uso de Rituximabe, devido à gravidade do quadro cutâneo-articular e pulmonar do paciente, obtendo-se uma melhora significativa da vasculite. O paciente permanece em acompanhamento pelos serviços de Hepatologia e Reumatologia.

## CONCLUSÃO

As vasculites crioglobulinêmicas constituem um desafio na prática clínica, e devem sempre ser suspeitadas em casos de pacientes com positividade para o VHC. O presente caso clínico demonstrou um paciente com vasculite crioglobulinêmica causada pelo vírus da hepatite C, com acometimento cutâneo-articular e pulmonar, sem resposta ao tratamento com plasmaférese e que, no entanto, apresentou evolução satisfatória após instituição da terapêutica com Rituximabe.

Este relato de caso foi realizado após consentimento do paciente mediante assinatura do termo de consentimento livre esclarecido.

## SUMMARY

### CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS IN A PATIENT WITH HEPATITIS C – CASE REPORT

Carolina Barros KAHWAGE, Lilian Lima da SILVA e Natália Sousa ESTEVES

**Objective:** Report a case of cryoglobulinemic vasculitis in a patient with hepatitis C infection. **Case report:** Male, 63 years, with spots throughout the body, which developed into petechiae and ulcers over the years, associated with sensitive deficit, and overall signs and symptoms, such as fever, anorexia, arthralgias and myalgias. Serological tests have detected chronic hepatitis C and presence of cryoglobulinemia. After pulsotherapy with methylprednisolone and 11 sessions of plasmapheresis without satisfactory results, we opted to perform therapy with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab). The patient recovered after therapy and was discharged. **Final Thoughts:** The association between hepatitis C and cryoglobulinemia is still underdiagnosed and therefore health professionals should be aware of its symptoms. Treatment varies according to the severity of clinical impairment. In this case, the use of Rituximab showed benefit for the treatment of cryoglobulinemic vasculitis caused by the hepatitis C virus with cutaneous-articular and pulmonary involvement, unresponsive to prior therapies.

**KEYWORDS:** Cryoglobulinemia, Hepatitis C, Vasculitis.

## REFERÊNCIAS

1. Duvuru G, Stone JH. Crioglobulinemia Mista. In: Current Reumatologia – Diagnóstico e Tratamento. 2ª ed. São Paulo: Ed. McGraw-Hill, 303-307, 2008.
2. Hellmann DB. Introdução à Vasculite: classificação e características clínicas. In: Current Reumatologia – Diagnóstico e Tratamento. 2ª ed. São Paulo: Ed. McGraw-Hill, 259-262, 2008.
3. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA.. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. J. Infect. Dis. 1990, 162:569-70.
4. Fauci AS, Langford CA. Síndromes de Vasculite. In: Medicina Interna. 18ª ed. Porto Alegre: Ed. AMGH, 2785-801, 2013.
5. Calich ALG, Calich I. Síndromes vasculínicas. In: Reumatologia: diagnóstico e tratamento. 4ª Ed. São Paulo: Ed. AC Farmacêutica, 441-466, 2014.
6. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia--a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am. J. Med.* 1966, 40:828-836.
7. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006, 18:54-63.
8. Santos-Neto LL, Andrade EHS, Watanabe-Silva CH, Yamakawa PE. Apresentação incomum de vasculite associada à infecção por vírus C da hepatite. *Rev. Bras. Reumatol.* Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v47n6/10.pdf>. Acessado em 19 de Dezembro, 2014.

### Endereço para correspondência:

Telefones: (91) 98444-1616; (91)98869-8961; (91)98112-7402

Email: carolkahwage@yahoo.com.br

Recebido em 13.02.2015 – Aprovado em 18.06.2015