

Crioglobulinemia

M. Mínguez Vega, G. Panadero Tendero

Unidad de Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante

CONCEPTO

La crioglobulinemia (CG) se caracteriza por la presencia en el suero de una o más proteínas, usualmente inmunoglobulinas, que precipitan a temperaturas menores de 37°C y se disuelven de nuevo al calentarlas (crioglobulinas)⁽¹⁾. Empleamos los términos de síndrome crioglobulinémico o vasculitis crioglobulinémica cuando la presencia de crioglobulinas se asocia a estados clínicamente aparentes.

En función del tipo de inmunoglobulinas que constituyen el crioprecipitado, Brouet et al.⁽²⁾ las clasificaron en: Tipo I (monoclonal aislada, IgG o IgM sin actividad FR), Tipo II (mixta, IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR) y Tipo III (mixta, IgG e IgM policlonales con actividad FR). Las dos últimas se engloban bajo el término crioglobulinemias mixtas (CGM), constituyen entre el 75 y el 95% de todas ellas, y en su mayoría están relacionadas con una infección crónica por el virus de la hepatitis C. La más frecuente es la tipo II (62%), seguida de la tipo III (32%) y de la tipo I (6%).

Las CG se pueden clasificar, según la presencia o no de enfermedad asociada, en esenciales o secundarias.

Con frecuencia se observan sujetos asintomáticos portadores de crioglobulinas, o lo que es más raro, cuadros característicos de CGM sin lograr aislar las crioglobulinas en el suero. En cualquiera de estos casos se debe hacer un estudio y seguimiento exhaustivos, puesto que el cuadro clínico-analítico completo puede desarrollarse tras varios años de evolución.

EPIDEMIOLOGÍA

La CGM tiene cierta predilección por las mujeres, entre la quinta y sexta década de la vida. Su incidencia estimada es de 1 caso por 100.000 individuos/año y geográficamente tiene una mayor incidencia en el sureste europeo⁽³⁾. Se detectan crioglobulinas en el 40%-50% de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC), pero sólo un 2%-5% presentan manifestaciones clínicas. La CGM por VHC es más frecuente en los pacientes de mayor

edad, en casos de infección prolongada y en los que sufren cirrosis. Puede haber predisposición genética en relación con la presencia de HLA-B8 y DR3. Entre el 60% y el 90% de los pacientes con CG están infectados por el VHC. La CGM es la manifestación extrahepática más frecuente de la hepatitis C.

ETIOPATOGENIA

De forma general, la producción patogénica de crioglobulinas podría ser resultado de muchos factores, incluyendo⁽²⁾:

- Una estimulación inmune crónica y /o linfoproliferativa, resultando en una producción de altas concentraciones de crioglobulinas mono, oligo o policlonales.
- Formación de inmunocomplejos que contienen crioglobulinas y /o sus antígenos.
- Deficiente aclaramiento de los inmunocomplejos resultantes, cuya acumulación es causa de enfermedad.

En cada tipo de CG podemos observar un mecanismo patogénico predominante⁽⁴⁾. Así, en las CG tipo I, que se suelen asociar a trastornos linfoproliferativos (tabla 1), las manifestaciones clínicas son secundarias en su mayoría a fenómenos de hiperviscosidad sanguínea y a la agregación y precipitación de inmunoglobulinas que ocasionan fenómenos vaso-oclusivos; por otra parte, en menor medida son producidas por una leve vasculitis inflamatoria por depósito de inmunocomplejos.

En cambio, las CGM generalmente se producen en procesos inflamatorios crónicos, como conectivopatías (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, etc...), infecciones virales, como VHC, y con menos frecuencia, en trastornos linfoproliferativos (tablas 2 y 3). Estos estados tienen en común la hiperproliferación y/o hiperactivación de células B que parecen predisponer a una expansión clonal selectiva de células B productoras de crioglobulinas. Se producen depósitos subendoteliales de inmunocomplejos en la pared de los vasos de pequeño y mediano tamaño, iniciándose así, la respuesta inflamatoria que origina el proceso vasculítico en muchos órganos^(5, 6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas con CG permanecen asintomáticas. Cuando aparecen síntomas generalmente se correlacionan con el tipo de CG establecido por Brouet⁽²⁾.

En las CG Tipo I dominan los síntomas de la enfermedad hematológica de base y los secundarios a la hiperviscosidad y/o trombosis. Así, las manifestaciones más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, úlceras isquémicas y gangrena distal, urticaria inducida por el frío, livedo reticularis, púrpura, hemorragias retinianas, trastornos visuales, cefalea y encefalopatía por afectación de la microcirculación del sistema nervioso central, entre otros^(7, 8).

En las CG mixtas se producen con más frecuencia síntomas inespecíficos, como son artralgias, fatiga y mialgia, así como vasculitis cutánea y neuropatía periférica^(8, 9). La tríada de púrpura, debilidad y artralgias es característica y recibe el nombre de tríada de Meltzer.

Manifestaciones cutáneas

La púrpura recurrente palpable es la manifestación más frecuente y característica (aproximadamente 90% de pacientes). Se trata de brotes recurrentes de tres a diez días de duración, de lesiones purpúricas palpables, no pruriginosas, localizadas normalmente en miembros inferiores. La histología característica es la de las vasculitis leucocitoclásticas. También pueden aparecer úlceras acompañando a la púrpura, sobre todo localizadas en maleolos⁽⁷⁾, que pueden sobreinfectarse e incluso provocar osteomielitis y cuadros de sepsis. Menos frecuente es la urticaria inducida por el frío, la aparición de pápulas, pústulas o bullas hemorrágicas. La porfiria cutánea tarda y el liquen plano pueden presentarse en la hepatitis por virus C.

El fenómeno de Raynaud, la gangrena digital, la livedo reticularis y la acrocianosis son manifestaciones más comunes en la CG tipo I.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Las artralgias y mialgias son síntomas muy frecuentes y precoces (75% de pacientes) siendo más raras la artritis y miositis. Se presentan más comúnmente en las CGM. El líquido sinovial es de características no inflamatorias y, en ocasiones, contiene cristales de crioglobulinas.

Manifestaciones neurológicas

La neuropatía afecta a un alto porcentaje (90%) de CGM, en contraste con la tipo I, pero tan sólo el 20% de los pacientes con CGM presenta neuropatía

Tabla 1: **Asociaciones clínicas de la CG tipo I**

- Procesos linfo- o mielo- proliferativos
- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldeström
- Leucemia linfoide crónica
- Linfoma No Hodgkin
- Enfermedad de cadenas pesadas
- Crioglobulinemia monoclonal esencial

Tabla 2: **Asociaciones clínicas de la CG tipo II, mixta monoclonal**

- Trastornos linfoproliferativos
- Trastornos autoinmunes
- Síndrome de Sjögren
- Hepatitis
- Leishmaniasis visceral
- Crioglobulinemia mixta esencial

periférica con relevancia clínica. Puede aparecer una polineuropatía sensorial y/o motora, simétrica o asimétrica, así como mononeuritis múltiple. Suele ser progresiva a pesar del tratamiento. En la histología, además de la degeneración axonal, pueden verse alteraciones vasculares de vasculopatía crónica, oclusión isquémica o vasculitis franca. La afectación del sistema nervioso central en forma de vasculitis cerebral, coma o pseudotumor cerebri es más rara.

Manifestaciones hepáticas

Las encontramos hasta en un 60% de los pacientes. Habitualmente consisten en una elevación de los niveles séricos de transaminasas. Hepatomegalia y esplenomegalia se han detectado en un 70 y 50% de los pacientes respectivamente. En un 47% se han observado cambios consistentes con hepatitis crónica activa o persistente y cirrosis franca. El carcinoma hepatocelular también es una complicación posible de la hepatitis por virus C.

Manifestaciones renales

La afectación renal suele ser tardía, consistente en una glomerulonefritis progresiva, con HTA, retinopatía hipertensiva, proteinuria, hematuria, cilindros hemáticos, piuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal terminal. El tipo histológico más frecuente es la glomerulonefritis membranoproliferativa difusa, seguida de la mesangial proliferativa, la membranosa y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La insuficiencia renal aguda, la acidosis tubular renal y la necrosis papilar son manifestaciones más raras.

Tabla 3. **Asociaciones clínicas de la CG tipo III, mixta policlonal**

Infecciones	Enfermedades autoinmunes	
<p>Virales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mononucleosis infecciosa • Citomegalovirus • Hepatitis B, A y C • Adenovirus • HIV <p>Bacterianas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocarditis bacteriana subaguda • Lepra • Nefritis aguda postestreptocócica • Linfogranuloma venéreo • Sífilis • Enfermedad de Lyme • Fiebre Q <p>Fúngicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coccidioidomicosis <p>Parasitarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kala-azar • Toxoplasmosis • Echinococcosis • Esplenomegalia Tropical • Paludismo • Esquistosomiasis • Tripanosomiasis 	<p>Lupus eritematoso sistémico</p> <p>Artritis reumatoide</p> <p>Poliarteritis nodosa</p> <p>Síndrome de Sjögren</p> <p>Esclerodermia</p> <p>Polimiositis</p> <p>Tiroiditis</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Fibrosis Pulmonar</p> <p>Fibrosis Endomiocárdica</p> <p>Pénfigo vulgar</p> <p>Síndrome de Behçet</p> <p>Enfermedad de Kawasaki</p> <p>Sarcoidosis</p> <p>Púrpura de Schönlein-Henoch</p>	
		Enfermedades Hepáticas
		<p>Cirrosis de Laennec</p> <p>Cirrosis biliar</p> <p>Hepatitis crónica</p>
		Enfermedades renales
		<p>Glomerulonefritis proliferativa</p>
		Crioglobulinemia mixta esencial

Otras manifestaciones

Podemos observar vasculitis clínicamente significativa en diferentes órganos internos, como reflejan la hepatomegalia, alteraciones en las pruebas de función hepática y el dolor abdominal recurrente debido a vasculitis mesentérica y, con menor frecuencia, afectación cardíaca, del sistema nervioso central y de la retina ocular.

La alteración pulmonar afecta a la pequeña vía aérea y al espacio intersticial, provocando cuadros de alveolitis fibrosante, bronquiolitis obliterante, hemorragia, distrés respiratorio del adulto y vasculitis pulmonar.

Linfadenopatías se observan hasta en un 20% de los casos. Sequedad ocular y oral, tumefacción bilateral parotídea y síndrome de Sjögren franco se

presentan hasta en un 30%. La fiebre de origen desconocido, las tiroiditis autoinmunes, hipotiroidismos subclínicos y las infecciones bacterianas recurrentes también constituyen manifestaciones posibles de la enfermedad.

DATOS DE LABORATORIO

Los pacientes con CG tipo I presentan alteraciones de laboratorio secundarias a la enfermedad hematológica de base, tales como citopenias, hipercalcemia, hiperproteinemia, paraproteinemia monoclonal e hiperviscosidad.

Los pacientes con CGM pueden presentar citopenias y las cifras de actividad del complemento hemo-

lítico se encuentran disminuidas en el 80% de casos, así como los componentes C3 y C4, siendo en ocasiones el C4 indetectable. El factor reumatoide está muy elevado⁽⁵⁾ a diferencia de los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado que suelen estar ausentes⁽¹⁰⁾.

Pueden detectarse anticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso, anti-mitocondriales, anti-ENA y anti-GOR, estos últimos característicos de la hepatitis autoinmune tipo I.

Para la determinación de crioglobulinas, las muestras de sangre deben obtenerse con una jeringuilla precalentada a 37°C, sin anticoagulantes para procesar suero y no plasma, a fin de evitar la precipitación de otras crioproteínas como el criofibrinógeno. El transporte de la muestra, su coagulación durante 1-2 horas y la separación del suero mediante centrifugación deben realizarse también a 37° C. A continuación se incuba entre 0 y 4° durante un período variable de 4 a 7 días. En las CG tipo I el precipitado frecuentemente se obtiene en las primeras 24 horas mientras que en las CGM la espera llega a ser de entre 3 y 5 días. Un precipitado blanquecino en el fondo del tubo indica la presencia de crioglobulinas. Cuando el tubo es recalentado a 37° el precipitado se redissuelve. La cuantificación de las crioglobulinas se puede expresar en g/dl o en porcentaje del volumen del precipitado con respecto a la muestra de suero originario (criocrito). Para la caracterización posterior del tipo de crioglobulinas podemos usar diferentes técnicas, siendo la inmunofijación y el inmunoblotting o electroforesis bidireccional los métodos de elección^(8, 11).

Los niveles de crioglobulinas son mayores en las CG tipo I (el 90% de los casos tienen niveles >1 mg/ml y el 60% de los casos > 5 mg/ml). En las CG tipo II, el 40% de los casos tienen niveles de crioglobulinas entre 1 y 5 mg/ml y otro 40% > 5 mg/ml. En las CG tipo III el 80% de los pacientes tienen niveles < 1 mg/ml y son casi inexistentes los casos con niveles >5 mg/ml.

PRUEBAS DE IMAGEN Y OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Para una correcta aproximación diagnóstica se realizarán las pruebas en función del órgano implicado⁽¹²⁾:

- En caso de afectación hepática se debe realizar una ecografía hepática y dependiendo de los hallazgos valoraremos la realización de una biopsia.
- En caso de alteración del sedimento de orina o de la creatinina sérica, es necesario el estudio de orina de 24 horas, ecografía renal y, según los hallazgos, biopsia renal.

- Si existen alteraciones cutáneas, una biopsia de la lesión.
- Si existe sospecha de afectación del sistema nervioso periférico, se debe realizar un electromiograma y una biopsia de nervio sural.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

En ausencia de un consenso claro sobre criterios diagnósticos o de clasificación, el diagnóstico se basa fundamentalmente en la demostración en suero de crioglobulinas asociado a signos y síntomas clínicamente característicos. Así, parecen generalmente aceptados los siguientes criterios de clasificación⁽¹³⁾:

- La presencia de un criocrito persistentemente elevado, mayor de un 1% durante 3 a 6 meses.
- Signos clínicos de vasculitis crioglobulinémica o trombosis, y/o la constatación de crioglobulinas en muestras obtenidas por biopsia.

EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS

En todos los pacientes se aconseja realizar de forma rutinaria las siguientes exploraciones:

- Análítica general: VSG, hemograma completo, bioquímica estándar, proteinograma, hormonas tiroideas, coagulación y estudio básico de orina.
- Serologías: VHB, VHC (si se detecta positividad de los anticuerpos anti-VHC, completar estudio del VHC con la cuantificación del RNA-VHC y estudio del genotipo del virus) y HIV.
- Inmunología: Crioglobulinas (criotipo y tipo), FR y fracciones C3, C4 y CH50 del complemento. En caso de sospecha de enfermedad autoinmune sistémica asociada se realizarán ANA, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anticentrómero, anti-Scl 70, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y ANCA.
- Si la sospecha es de trastorno inmunoproliferativo asociado, realizar inmunoelectroforesis en sangre y orina.
- Si están alteradas las hormonas tiroideas es preciso investigar la presencia de los anticuerpos anti-tiroideos. Algunos autores aconsejan la monitorización periódica de TSH para detección de enfermedad tiroidea, dada su alta incidencia.
- Si existe sospecha de hepatitis autoinmune se determinarán los autoanticuerpos específicos correspondientes (anti-músculo liso, anti-mitocondriales, anti-LKM y anti-GOR).

Tabla 4: **Procesos con los que hay que establecer el diagnóstico diferencial de la CG**

- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome antifosfolípido
- Poliarteritis nodosa
- Poliangeítis microscópica
- Síndrome de Churg-Strauss
- Arteritis de células gigantes.
- Síndrome hemolítico-urémico
- Sarcoidosis
- Glomerulonefritis aguda
- Síndrome de Goodpasture
- Hepatitis virales
- Cirrosis hepática
- Leucemia linfocítica crónica
- Linfoma no Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Macroglobulinemia de Waldenström

- Radiografía de tórax en dos proyecciones.
- Electrocardiograma.
- Ecografía abdominal y hepática.
- Estudio oftalmológico para descartar ojo seco y alteraciones retinianas.
- Capilaroscopia: Son muy frecuentes las alteraciones consistentes en tortuosidad y agrandamiento apical, alteraciones de la orientación de los capilares, acortamiento de los capilares y fenómenos de neoangiogénesis. Otras alteraciones son inespecíficas y menos frecuentes.

EXPLORACIONES SELECCIONADAS EN CADA PACIENTE

Además de las exploraciones comentadas, que debemos realizar de forma sistemática en todos los pacientes, según sea la enfermedad subyacente que sospechemos, solicitaremos las pruebas complementarias para su estudio. Así, en el caso de enfermedad autoinmune sistémica, realizaremos las apropiadas según juicio clínico, mientras que si la sospecha es de enfermedad hematológica, deberemos valorar la necesidad de realizar un TAC tóraco-abdominal, una biopsia ganglionar, un aspirado y biopsia de médula ósea, y/o inmunoelectroforesis en sangre y orina. Excepcionalmente, se puede plantear la necesidad de estudios serológicos ante la sospecha de procesos infecciosos diferentes a los habituales como causantes de CG.

Por otro lado, las pruebas complementarias a realizar vendrán definidas por el órgano implicado en

cada caso: así, se realizará ecografía y biopsia, si fuera necesaria, en el caso de afectación hepática; biopsia de las lesiones si existen signos de afectación cutánea inflamatoria; orina de 24 horas, ecografía y, según los hallazgos, biopsia renal en caso de afectación renal con sedimento patológico; electromiograma y biopsia de nervio sural si existen datos clínicos de afectación del sistema nervioso periférico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la tabla 4 se recogen los procesos que sin asociar CG pueden tener presentaciones clínicas similares y con los que se debe establecer el diagnóstico diferencial.

PRONÓSTICO

La presencia de CG no le confiere una significativa morbilidad o un riesgo de mortalidad mayor o menor del producido por el proceso subyacente.

La CGM sigue un curso crónico con brotes recurrentes de púrpura o artralgias durante años o décadas, habitualmente sin claro desencadenante. Se pueden desarrollar lesiones viscerales de severidad variable, aunque en general con escaso compromiso funcional. El pronóstico suele ser bueno.

La media de supervivencia es de aproximadamente un 70% a los 10 años desde los primeros síntomas de la CGM, del 50% a los 10 años del diagnóstico, reduciéndose sensiblemente en mayores de 60 años y en varones⁽¹⁴⁾.

En el caso de los pacientes con CGM asociada a VHC, los niveles bajos de ARN-VHC predicen una respuesta favorable tras el tratamiento antiviral. También parece que el genotipo del VHC que se asocia a la CGM es otro factor pronóstico, así el tipo 1b responde peor al tratamiento antiviral.

Algunas complicaciones de la CG predicen un resultado sombrío como son:

- Fallo renal, debido a una glomerulonefritis crónica, es la causa de muerte de un tercio de los pacientes. El riesgo de desarrollarlo es mayor en aquellos que tiene una hepatitis C asociada.
- Afectación vasculítica difusa.
- Afectación cardíaca y cerebral.
- Trastornos linfoproliferativos secundarios, habitualmente se manifiestan en CG tipo II, 5-10 años tras el diagnóstico. Los procesos malignos suelen ser linfomas no Hodgkin de células B. El pronóstico generalmente se relaciona con el estado de la enfermedad subyacente o el desarrollo de complicaciones.

- Hepatitis crónica con cirrosis.
- Carcinoma hepatocelular.
- Otras neoplasias sólidas como la de tiroides.
- Las complicaciones infecciosas y cuadros sépticos.

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se puede definir una respuesta completa al tratamiento como la desaparición de toda la sintomatología vasculítica, la normalización de la hemoglobina, de la función renal y hepática, negativización de la viremia y la disminución del criocrito a menos del 10% de los valores iniciales. En cualquier caso, la insuficiencia renal crónica y la neuropatía periférica no suelen responder de forma completa al tratamiento.

Respuestas parciales podrían ser consideradas aquellas en las que persiste alguna manifestación clínica de la enfermedad y el criocrito persiste en valores por encima del 10% de los iniciales.

TRATAMIENTO

En ausencia de unas guías terapéuticas basadas en evidencias bien establecidas, el manejo va encaminado por un lado, al control de la enfermedad subyacente, generalmente una hepatitis por virus C y, por otro, al compromiso orgánico existente en cada caso.

A) Estrategias terapéuticas Enfermedad leve

El tratamiento antiviral combinado de Interferón y Ribavirina es fundamental y de primera elección en el tratamiento de la hepatitis C activa asociada con CG (tabla 5). Se han descrito algunas curaciones definitivas, aunque lo más común son las remisiones totales transitorias (60%-80% de los casos) y las remisiones parciales. Además de mejorar e incluso inactivar la enfermedad hepática, el tratamiento antiviral se ha mostrado útil en casi todas las manifestaciones moderadas de la

CG como las artralgias, artritis y vasculitis cutánea. La respuesta de la insuficiencia renal y de la polineuropatía sólo suele ser parcial. Las manifestaciones cutáneas y los niveles de creatinina suelen mejorar en varias semanas y las parestesias derivadas de la neuropatía a lo largo de varios meses. Las recaídas de la enfermedad hepática y de la CG son muy frecuentes al retirar el tratamiento.

Además del tratamiento antiviral, en ausencia de una clara evidencia de daño orgánico, ante síntomas leves, como son la púrpura, la debilidad, artralgias, mialgias y fenómeno de Raynaud, se aconseja tratamiento conservador. Así, en primera instancia se aconseja evitar temperaturas bajas, evitar bipedestaciones prolongadas y usar analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos, estos últimos con precaución por la frecuente asociación con enfermedad hepática y renal crónica. Las úlceras de miembros inferiores requieren curas locales, analgésicos potentes y, en los casos más graves, corticoides, inmunosupresores e incluso realización de plasmaféresis. En síntomas en los que se sospeche un componente inflamatorio leve o moderado podrían usarse dosis bajas de corticoides (0.1-0.3 mg/kg/día), observando habitualmente una respuesta rápida y mantenida.

Enfermedad moderada a severa

En síntomas en los que existe evidencia patológica probada de riesgo funcional orgánico o trombosis, el tratamiento con quimioterapia o inmunoterapia dependerá del tipo de CG presente. La terapia antiviral concomitante se usará si existe evidencia de infección viral activa tratable y no está contraindicada.

Crioglobulinemias tipo I

La quimioterapia y/o radioterapia de las lesiones óseas es el tratamiento habitual para los trastornos hematológicos malignos subyacentes.

En el caso de no estar relacionada con enfermedad maligna, se aconseja corticoesteroides orales

Tabla 5. *Tratamiento de la CG asociada a VHC, según la severidad de la enfermedad*

	Enf. Leve	Enf. Moderada	Riesgo Vital
Terapia de inducción (6 primeros meses)	Interferón α + Corticoesteroides (<0.5 mg/kg/d)	Ciclofosfamida en bolus + Corticoesteroides ($0.5-1.0$ mg/kg/d)	Plasmaféresis + Ciclofosfamida en bolus + Corticoesteroides en bolus ($0.5-1.0$ g/d x 3 días)
Terapia de mantenimiento (6-12 meses)	Interferón α + Ribavirina	Interferón α + Ribavirina	Interferón α + Ribavirina

equivalentes a 1-2 mg/kg/día de prednisona⁽¹⁶⁾, para un rápido control del proceso inflamatorio, así como bolus endovenosos de ciclofosfamida, 0.5-1.0 g/m², cada tres o seis semanas o bien dosis orales de 2 mg/kg/día a largo plazo^(17, 18, 19).

Crioglobulinemias tipo II-III

El manejo de las alteraciones moderadas a severas se basa en el tratamiento corticoideo en dosis altas asociado a inmunosupresores, como azatioprina, ciclofosfamida o clorambucil. En ocasiones también se puede requerir plasmaféresis. La infección concomitante de VHC siempre requiere la combinación con terapia antiviral.

En el caso de la afectación cutánea severa, con aparición de necrosis o ulceraciones, la dosis de corticoides debemos elevarla a 1 mg/kg/día. En caso de no obtener respuesta se valorará la adición de un citostático⁽⁸⁾ o de plasmaféresis.

Dosis altas de prednisona (0.5-1.5 mg/kg/día) también se usan para el manejo de complicaciones severas como son la afectación renal, el abdomen agudo, neuropatía periférica, afección del sistema nervioso central y serositis, disminuyendo a la dosis mínima tan pronto como la situación clínica lo permita⁽²⁰⁾.

Enfermedad severa

Podemos considerar afectación severa la derivada del síndrome de hiperviscosidad o vasculitis, en el caso de CG tipo I y, en la CGM, la amenaza funcional orgánica vasculítica, manifestada con fallo renal progresivo, isquemia digital severa u otras isquemias distales, la neuropatía periférica grave o progresiva y la vasculitis cerebral, cardíaca, pulmonar o del tracto gastrointestinal.

El tratamiento de estas situaciones requiere asociar plasmaféresis a las terapias antes mencionadas para asegurar una rápida reducción de los niveles de crioglobulinas.

En el caso de las CGM la pauta de tratamiento más empleada es la plasmaféresis⁽²¹⁾ junto con esteroides (1000 mg/día intravenosos de metilprednisolona durante tres días consecutivos, seguido de prednisona oral) y ciclofosfamida en pulsos intravenosos para prevenir la nueva formación de anticuerpos^(22, 23, 24, 25).

En los casos con infección VHC concomitante es controvertida la conveniencia de administrar la terapia antiviral desde el inicio, pues las alteraciones autoinmunes asociadas y los fenómenos de vasculitis podrían exacerbarse. En la actualidad se considera que una terapia secuencial o combinada antiviral-inmunosupresora puede representar la

estrategia más adecuada. Durante las fases asintomáticas de la enfermedad los pacientes habitualmente no precisan ningún tratamiento, incluso con persistencia de niveles elevados de criocito⁽²⁶⁾.

La inmunosupresión intensa prolongada debe ser evitada si es posible, ya que podría presentar, al menos teóricamente, los siguientes problemas: a) el posible incremento de la replicación viral, el cual podría acelerar el desarrollo de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer hepático y b) la exacerbación de linfomas no-Hodgkin de bajo grado.

Una importante aproximación terapéutica es el uso de inmunosupresores, principalmente anti-CD20, capaces de reducir la proliferación de linfocitos B, que representa la principal vía patogénica de la enfermedad. Existen pequeñas series de pacientes que han sido tratados con Rituximab, en su mayoría pacientes que no han respondido a la combinación de interferón alfa y ribavirina o a citotóxicos como la ciclofosfamida^(26, 27, 28). La pauta más utilizada ha sido la de 375 mg/m² en infusión endovenosa semanal, durante 4 semanas consecutivas. Algunos autores han administrado otras dos dosis adicionales, una al mes de la cuarta infusión y otra a los dos meses. Los resultados clínicos parecen prometedores (80% de buenas respuestas), pero en algunos casos se ha observado un incremento muy significativo de la viremia que nos debe hacer valorar con cautela los resultados. Sin duda, son necesarios más estudios antes de poder hacer una recomendación generalizada del uso de éste fármaco, pero en casos resistentes a otros tratamientos podría ser considerado. En algún caso aislado ha hecho remitir un linfoma no-Hodgkin asociado, por lo que es una buena opción a considerar cuando aparezca esta complicación. También ha demostrado su eficacia y seguridad tanto en glomerulonefritis asociadas a CGM tipo II, posiblemente como primera línea terapéutica⁽²⁹⁾, como en los pacientes trasplantados renales que desarrollan una CGM tipo III⁽³⁰⁾.

El infliximab y la fludarabina han sido eficaces en algún caso aislado de enfermedad refractaria a otros tratamientos⁽³¹⁾.

Las inmunoglobulinas endovenosas también han sido utilizadas en casos anecdóticos y, en ocasiones, han inducido un aumento notable del criocrito y una exacerbación de la vasculitis sistémica.

B) Modalidades terapéuticas

Plasmaféresis

Es un procedimiento que permite separar el plasma de los componentes celulares de la sangre, logrando una rápida reducción de los niveles de anticuerpos circulantes, inmunocomplejos y sustancias

tóxicas. Sus indicaciones en la CG son controvertidas, pero suele emplearse en la afección renal grave, en casos de neuropatía periférica grave o progresiva y en las úlceras de los miembros inferiores. Normalmente no se emplea en monoterapia pues se producen recaídas al suspenderla⁽³²⁾. El procedimiento estándar incluye el recambio de 1-1,5 volúmenes plasmáticos (40-60 ml/kg) en cada sesión, que se repetirán tres veces por semana, durante las tres primeras semanas o hasta la resolución del estado de amenaza vital. Luego, se continúa con dos sesiones a la semana durante dos o tres semanas más, seguido de una sesión cada 7 a 10 días hasta la desaparición de los síntomas clínicos o la obtención del resultado clínico deseado. Algunos pacientes requieren tratamiento muy prolongado para evitar las recaídas. El volumen debe ser sustituido por albúmina, sola o con salino, y plasma fresco congelado, para prevenir una depleción de volumen marcada. Debe tomarse la precaución de precalentar los fluidos administrados y el circuito extracorpóreo, ya que se han descrito complicaciones severas como el fallo renal agudo por precipitación de crioglobulinas.

Entre sus posibles complicaciones destacan las náuseas, vómitos, síncope, arritmias, reacciones alérgicas, tromboembolismo pulmonar, y las derivadas de la sobrecarga de volumen.

Terapia antiviral

En las CGM asociadas al VHC siempre se debe intentar erradicar el virus. La base del tratamiento ha sido el interferón (IFN) alfa^(33, 34) que inhibe la replicación vírica. Actualmente se utiliza la asociación de IFN alfa o IFN pegilado con ribavirina, con lo que se logra alcanzar antes la remisión, siendo mayor el porcentaje de respondedores y el período libre de síntomas tras suspender el tratamiento^(35, 36, 37, 38). Dicha combinación es, en general, bien tolerada. En caso de recurrencias, puede emplearse otro curso, habitualmente con buena respuesta.

El tratamiento antiviral en la hepatitis C es aceptado ampliamente en las personas con enfermedad activa mayores de 18 años, cuando los valores de ALT están alterados, ante el hallazgo de fibrosis en la biopsia hepática, cuando la enfermedad hepática se halla compensada (bilirrubina < 1,5 gr/dl, INR < 1,5, albúmina > 3,4 gr/dl, plaquetas > 75.000/mm³, ausencia de encefalopatía hepática y de ascitis), existencia de valores hematológicos aceptables (Hb > 12 gr, neutrófilos >1.500/mm³) y una creatinina < 1,5 mg/dl. No obstante, también se emplea en casos individualizados que no cumplen estos requisitos.

Son contraindicaciones del tratamiento antiviral la depresión mayor difícil de controlar, los pacientes receptores de trasplante renal, la hepatitis autoinmune u otras condiciones que se puedan exacerbar por la terapia antiviral combinada, el hipertiroidismo intratable, el embarazo o la imposibilidad de control de natalidad, enfermedades intercurrentes severas mal controladas, como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o diabetes.

Interferón alfa

Ha sido uno de los fármacos más utilizados en las CGM asociadas a VHC. Se recomienda una dosis de 3 millones de unidades subcutáneas, 3 veces por semana, durante un mínimo de 12 meses. Debe asociarse, si no hay contraindicación, con ribavirina. En la actualidad se emplea el interferón pegilado, más cómodo y eficaz. En España, en la actualidad, existen dos marcas registradas de interferón pegilado, Pegasys (Roche) jeringas precargadas de 135 y 180 mcg y Pegintron (Schering Pl) viales y jeringas precargadas de 50, 80, 100, 120 y 150 mcg.

Las lesiones purpúricas y las alteraciones de la función hepática tienden a responder rápidamente con el tratamiento antiviral, mientras que la neuropatía lo hace más lentamente, seguido de la nefropatía. Si no se obtiene repuesta después de 3-4 semanas, es raro que pueda ocurrir^(39, 40). Las respuestas positivas de la viremia y de la CGM sobrepasan el 70% de los casos, pero las recaídas al abandonar el tratamiento son casi la regla. Se han descrito casos aislados de exacerbaciones graves de la polineuropatía y de la vasculitis sistémica tras la utilización de interferón, por lo cual se debe estar atento ante esta posibilidad. El interferón pegilado tiene un 15%-20% de mayor eficacia que el interferón no pegilado, sobre todo cuando se asocia con ribavirina.

Durante las primeras semanas de tratamiento el paciente puede sufrir un cuadro pseudogripal con artromialgias, fiebre y alteración del estado general. También es frecuente la aparición de leucopenia y trombopenia, que obligarían a reducir la dosis de interferón. Más raramente pueden aparecer problemas de depresión o ansiedad, trastornos del sueño, enfermedad tiroidea autoinmune, alopecia o cuadros de lupus-like.

Ribavirina

Se trata de un fármaco análogo sintético de la guanosina, que presenta actividad in vitro contra numerosos virus ARN y ADN.

Cada vez más estudios avalan la mayor eficacia del tratamiento combinado de interferón alfa y ribavirina⁽⁴¹⁾ que el tratamiento sólo con interferón, en pacientes con VHC. Dicho tratamiento combinado deberá llevarse a cabo al menos durante 12 meses.

La dosis recomendada de ribavirina es, en combinación con interferón, de 400 mg por la mañana, y 600 mg por la noche, en cápsulas orales, en pacientes con peso ≤ 75 kg, y de 600 mg cada 12 horas, si >75 kg⁽⁴²⁾.

Si la titulación de HCV-RNA es indetectable a los seis meses, la duración del tratamiento será de un año.

En el caso de pacientes que presentan recidiva tras tratamiento con interferón en monoterapia, la duración de la terapia combinada será de 24 semanas para los genotipos 2 y 3 y de 48 semanas para los genotipos 1 y 4.

La ribavirina, en general, no se recomienda en pacientes con alteración severa de la función renal (Cl creatinina < 50 ml/minuto), pues se excreta por vía urinaria y no es dializable⁽²⁹⁾. En algunos pacientes con insuficiencia renal (Cl creatinina entre 10 y 65 ml/minuto) ha sido empleada con éxito monitorizando sus niveles plasmáticos para evitar la sobredosificación (niveles óptimos entre 10 y 15 micromoles/litro). Las dosis medias de ribavirina variaron en estos casos entre 200 y 800 mg/día. La anemia derivada de la utilización del fármaco fue manejada con dosis bajas de hierro y eritropoyetina (4.000 - 20.000 U/semana).

Los efectos adversos más frecuentes de la ribavirina son: prurito, rash cutáneo, insomnio y anemia hemolítica reversible, que aparece en el primer mes de tratamiento y que con frecuencia obliga a disminuir la dosis.

No existe consenso sobre los intervalos óptimos de las pruebas de laboratorio rutinarias en el seguimiento de la terapia antiviral combinada, si bien aconsejamos la siguiente:

- Pretratamiento: hemograma, coagulación, bioquímica hepática, hormonas tiroideas, titulación HCV-RNA por reacción en cadena de polimerasa y genotipo del virus C.
- Semana 2, 4 y después mensualmente: hemograma, y bioquímica hepática. Determinación de la TSH en la semana 8 de tratamiento.
- HCV-RNA en el mes 3, 6 y 12.
- Test de embarazo: En mujeres de edad fértil, antes de comenzar el tratamiento. Se debe recomendar un método anticonceptivo eficaz (anovulatorios o DIU). Algunos autores recomiendan test de embarazo mensualmente mientras dure el tratamiento

y hasta 6 meses después de finalizarlo, pero esto no parece razonable si se toman medidas de anticoncepción adecuadas.

CONTROLES PERIÓDICOS

En pacientes con CG sintomática deberemos realizar un seguimiento analítico, que al inicio del tratamiento será mensual, con analítica general y sedimento urinario. Una vez controlado el cuadro o se suspenda el tratamiento, y en pacientes con CGM asintomática se realizará semestralmente una analítica ordinaria con inmunología básica (crioglobulinas, factor reumatoide y complemento) y sedimento urinario.

En pacientes con infección por VHC que sigan terapia antiviral además de las pruebas rutinarias comentadas en el apartado anterior, debemos vigilar la evolución del enfermo hacia una hepatitis crónica activa, cirrosis o a hepatocarcinoma, mediante controles anuales de analítica y ecografía, y si existen dudas con dichas pruebas, puede ser necesaria una punción-biopsia hepática o realización de fibro-scan.

A todos los pacientes con CGM se aconseja controlar periódicamente la posible aparición de un proceso linfoproliferativo; para ello en la anamnesis se recogerá la presencia de un posible síndrome constitucional, se buscarán adenopatías en la exploración física y se determinará LDH en los análisis de control. Ante la sospecha de síndrome linfoproliferativo se realizará TAC tóraco-abdominal, biopsia ganglionar, aspirado y biopsia de médula ósea e inmunoelectroforesis en sangre y orina⁽⁸⁾.

MANEJO EN EL EMBARAZO

La crioglobulinemia puede tener consecuencias para la madre, el feto o el recién nacido, como pueden ser un empeoramiento de la glomerulonefritis crioglobulinémica durante el embarazo, o la aparición de lesiones cutáneas en el recién nacido a temperatura ambiente, por la circulación transplacentaria de inmunoglobulinas^(43, 44, 45).

Se recomienda calentar cualquier líquido usado por vía endovenosa a 37 °C, cuidando la temperatura ambiental, y calentar el neonato en incubadora.

Aunque la plasmaféresis se ha utilizado en embarazadas con otros problemas inmunes, su valor en la CGM es incierto, no así en la tipo I donde estaría indicada para tratar el síndrome de hiperviscosidad⁽⁴⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winfield JB. Cryoglobulinemia. *Hum. Pathol* 1983; 14: 350-354.
2. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788.
3. Manzano L, Garcia de Tena J, Prieto A, Alvarez-Mon L. *Medicine*, 2001; 8(32): 1662-1670.
4. Mohammed K, Rehman HU. Cryoglobulinaemia. *Acta Med Austriaca*. 2003; 30(3): 65-68.
5. Lamprecht P, Gause A., Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2507-2516.
6. Ferraccioli, GF, De Vita, S, Casatta, L, et al. Autoimmune connective tissue disease, chronic polyarthritides and B cell expansion: risks and perspectives with immunosuppressive drugs. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 Suppl 14:S71.
7. Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity syndrome in cryoglobulinemia: clinical aspects and therapeutic considerations. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 473-477.
8. Trejo O, Ramos M, Ruiz R, Rius J, Garcia-Carrasco M, Yagüe J. Consulta diaria. Qué haría usted ante un paciente con crioglobulinemia. *Medicina Integral* 2000; 36: 380-386.
9. Buezo GF, Fernández-Herrera J. Vasculitis crioglobulinémica. *Actas dermosifiliogr* 2003; 94: 1-10.
10. Tener MH, Hutchinson K, Morishima C, Gretch DR. Absence of antibodies to cyclic citrullinated peptide in sera of patients with hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2305-2308.
11. Kallemuchikkal U, Gorevich PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 119-125.
12. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Espinosa G, Jiménez S, Ingelmo M. Crioglobulinemia. En *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas* (2º edición). Mra ediciones, 2004; 151-158.
13. Invernizzi F, Pietrogrande M, Sagramoso B. Classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13 (Suppl 13): S123.
14. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al.; Mixed Cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Sem Arthritis Rheum* 2004; 33: 355-374.
15. Della Rossa A, Tavoni A, Baldini C, Bombardieri S. Treatment of chronic hepatitis C infection with cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14(3): 231-237.
16. Ristow, SC, Griner, PF, Abraham, GN, Shoulson, I. Reversal of systemic manifestations of cryoglobulinemia. Treatment with melphalan and prednisone. *Arch Intern Med* 1976; 136:467-70
17. Barnett, EV, Bluestone, R, Cracchiolo A, 3rd, et al. Cryoglobulinemia and disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 95-107
18. Mathison, DA, Condemi, JJ, Leddy, JP, et al. Purpura, arthralgia, and IgM-IgM cryoglobulinemia with rheumatoid factor activity. Response to cyclophosphamide and splenectomy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 383-90.
19. Frankel AH, Singer, DR, Winearls, CG, et al. Type II essential mixed cryoglobulinaemia: presentation, treatment and outcome in 13 patients. *Q J Med* 1992; 82:101-24.
20. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Zignego AL, Pasero G. Mixed cryoglobulinaemia: a cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders. *Lupus* 1998; 7(4): 275-279.
21. Ferri C, Moriconi L, Gremignai G, et al. Treatment of the renal involvement in mixed cryoglobulinemia with prolonged plasma exchange. *Nephron* 1986; 43: 246-253.
22. Geltner D, Kohn RW, Gorevic P, et al. The effect of combination therapy (steroids, immunosuppressives, and plasmapheresis) on 5 mixed cryoglobulinemia patients with renal, neurologic, and vascular involvement. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1121-1127.
23. Ballare M, Bobbio F, Poggi G, et al. A pilot study on the effectiveness of cyclosporine in the type II mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: S 201-S203.
24. Madore, F, Lazarus, JM, Brady, HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 367.
25. Guillevin, L, Pagnoux, C. Indications of plasma exchanges for systemic vasculitides. *Ther Aph Dial* 2003; 7: 155.
26. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 102: 3827-3834.
27. Langford CA, Seneller MC. Biologic therapies in the vasculitides. *Current Opin Rheumatol* 2003; 15: 3-10.
28. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 : 1230-1233.
29. Quartuccio, L, Soardo, G, Romano, G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:842-846
30. Tedeschi A, Baratê C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Reviews* 2007; 21: 183-200.
31. Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N, Doudier B, Harle JR, Kaplanski G. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:532-533.

32. Braun-Moscovici Y, Furst DE. Plasmapheresis for the rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it?. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 197-204.
33. Ferri C, Marzo E, Longombardo G, et al. Interferon alfa-2b in mixed cryoglobulinemia: a controlled crossover trial. *Gut* 1993; 34 (Suppl.2): S144-145.
34. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al.; Interferon alfa-2b in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751-756.
35. Zuckerman, E, Keren, D, Slobodin, G, et al. Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000; 27: 2172-2178.
36. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, et al. Sustained response to interferon-alfa or to interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1179-1186.
37. Mazzaro, C, Zorat, F, Caizzi, M, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; 42:632-638
38. Cacoub, P, Saadoun, D, Limal, N, et al. PEGylated interferon alfa-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:911-915
39. Migliaresi S, Tirri G. Interferon in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: S175-S180.
40. Dispenzieri A; Symptomatic cryoglobulinemia. Current treatment options in *Oncology* 2000; 2: 105-118.
41. Cacoub P, Lidove O, Maisonnobe T, et al. Interferon alfa and Ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(12): 3317-3326.
42. Mazzaro C, Zorat F, Comar C, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol.* 2003; 30(8): 1775-1781.
43. Alberico, S, Mazza, S, Grimaldi, E, et al. Essential mixed type II cryoglobulinemia in a HCV positive pregnant woman: case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1998; 25:129-131.
44. Sibilía, J, Feugeas, O, Laugel, V, et al. Successful management of neonatal cryoglobulinaemia after a gemellar pregnancy in a woman with symptomatic type I cryoglobulinaemia. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 217-218.
45. Laugel, V, Goetz, J, Wolff, S, et al. Neonatal management of symptomatic transplacental cryoglobulinaemia. *Acta Paediatr* 2004; 93:556-558
46. Watson, WJ, Katz, VL, Bowes, WA Jr. Plasmapheresis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 76:451-457.