

Crioglobulinemias

Cryoglobulinemia

Andrea Arango,¹ Carlos Jaime Velásquez Franco²

RESUMEN

Palabras clave:

crioglobulinemia,
crioglobulinas, hepacivirus.

Las crioglobulinemias son una forma especial de vasculitis sistémica secundaria a la presencia de inmunoglobulinas circulantes que se precipitan a temperaturas menores de 37 °C y se solubilizan nuevamente con el aumento de la temperatura. Esta precipitación lleva a una vasculitis sistémica de medianos y pequeños vasos, como consecuencia de la presencia de complejos inmunes circulantes y expansión clonal de linfocitos B. Este grupo de entidades debe sospecharse en pacientes con fenómeno de Raynaud, signos clínicos de isquemia periférica en ausencia de enfermedad vascular, cianosis de orejas, nariz y dedos inducida por el frío, vasculitis cutánea, glomerulonefritis membranoproliferativa y gammopatías monoclonales, principalmente. La presencia de crioglobulinas circulantes, la disminución en los niveles de complemento, usualmente de los componentes tempranos como el C4 y el C1q, y la púrpura ortostática son característicos de la enfermedad. El tratamiento de las crioglobulinemias depende de la severidad de los síntomas, la enfermedad de base, la presencia del virus de la hepatitis C y el tipo de crioglobulinas. Las principales causas de muerte en estos individuos son: los compromisos renal, hepático y gastrointestinal, las infecciones, sexo masculino y criocrito mayor a cinco por ciento.

Recibido:
18 octubre de 2011.

Aceptado:
14 de febrero de 2012.

SUMMARY

Key words:

cryoglobulinemia,
cryoglobulins, hepacivirus.

Cryoglobulinemia are a special form of systemic vasculitis secondary to the presence of circulating immunoglobulins that precipitate at temperatures below 37 °C and are solubilised again with increasing temperature. This precipitation leads to medium and small-vessel systemic vasculitis as a result of the presence of circulating immune complexes and clonal expansion of B lymphocytes. This group of entities should be suspected in patients with Raynaud phenomenon, clinical signs of ischemia in the absence of peripheral vascular disease, cold-induced cyanosis of ears, nose and fingers, cutaneous vasculitis, membranoproliferative glomerulonephritis, and monoclonal gammopathy. The presence of circulating cryoglobulins, decreased complement levels, usually early components, such as C1q and C4, and orthostatic purpura, are characteristic of the disease. Treatment of cryoglobulinemia depends of severity of the symptoms, underlying disease, the presence of hepatitis C virus and the type of cryoglobulins. The main causes of death in these individuals are: renal, hepatic, gastrointestinal involvements, infections, male and cryocrit more than 5%.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

1. Sección Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad CES. Medellín, Colombia.
2. Sección Reumatología. Departamento Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

El trabajo no fue soportado por alguna beca o por fondos de farmacéutica.

Correspondencia:
Carlos Jaime Velásquez Franco: carjaivel@hotmail.com

Introducción

Las crioglobulinemias son una forma especial de vasculitis sistémica secundaria a la presencia de inmunoglobulinas (Igs) circulantes que se precipitan a temperaturas menores de 37 °C y se solubilizan nuevamente con el aumento de la temperatura. Esta precipitación lleva a una vasculitis sistémica de medianos y pequeños vasos, como consecuencia no solo de la presencia de complejos inmunes circulantes, los cuales se depositan en los vasos causando daño tisular mediado por activación del complemento, sino también por una expansión clonal de linfocitos B.¹⁻³

Las crioglobulinas son un hallazgo *in vitro*, que consiste en la precipitación de proteínas plasmáticas en el suero del paciente luego de 96 horas de incubación a cuatro grados centígrados; el crioprecipitado que se obtiene se centrifuga para obtener el criocrito (porcentaje de crioglobulinas en suero total), el cual finalmente es analizado por medio de inmunofijación e inmunoelectroforesis para determinar el tipo de inmunoglobulinas que lo conforman.^{4,5}

En la década de los treinta, Wintrobe y Buell describieron por primera vez el fenómeno de precipitación de inmunoglobulinas con el frío en una mujer de 56 años con mieloma múltiple, fenómeno de Raynaud, púrpura, hepatoesplenomegalia y trombosis venosa y retiniana.^{6,7} Desde entonces, se han descrito en asociación con múltiples enfermedades, aunque también se pueden detectar en personas sanas; en estas últimas, usualmente se presentan en concentraciones bajas (menos de 0,06 gramos por litro [g/L]). También hay reportes de crioglobulinas mixtas policlonales circulantes que a menudo se producen de forma transitoria durante los procesos infecciosos. Por lo anterior, no se recomiendan mediciones séricas de rutina, sino solo ante la sospecha clínica de una patología de base. Es importante solicitarlas en aquellos pacientes que presenten fenómeno de Raynaud, signos clínicos de isquemia periférica en ausencia de enfermedad vascular, cianosis de orejas, nariz y dedos inducida por el frío, vasculitis cutánea, glomerulonefritis membranoproliferativa y gammopatías monoclonales, entre otras.^{8,9}

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico que lleva a la precipitación de las inmunoglobulinas es poco claro; sin embargo, se han propuesto varias teorías. Se ha encontrado que la solubilidad de las proteínas depende de la concentración, la hidrofobicidad, el tamaño y la carga superficial, como también de la temperatura de la solución, el pH y la fuerza iónica de la partícula; por ello cualquier alteración en alguno de estos factores podría favorecer su precipitación. Además la abundancia relativa de aminoácidos hidrofóbicos y la disminución de la tirosina y de los residuos de ácido siálico han sido también implicados. Esta última teoría se ha postulado con base en el hallazgo de inmunoglobulinas anormales con concentraciones reducidas de ácido siálico y galactosa en la región Fc, las cuales tienen disminución de la solubilidad en medios fríos. Como se mencionará en detalle más adelante, en la crioglobulinemia mixta, la formación de complejos de inmunoglobulinas con actividad de factor reumatoide (FR) y una inmunoglobulina (Ig) G puede ser un factor importante en la crioprecipitación, y en la formación de estos, y ser el factor desencadenante de la vasculitis. Finalmente, alteraciones de las concentraciones de cloro y el calcio en el intersticio renal pueden influir en la estructura y agregación de las inmunoglobulinas.¹⁰⁻¹²

Clasificación y manifestaciones clínicas

Con el objetivo de facilitar el enfoque y el manejo de estos pacientes, en 1974 Brouet et al. propusieron un modelo para la clasificación de las crioglobulinas y las dividieron en tres tipos. La tipo I consiste en una Ig monoclonal única, mientras que los tipos II y III son complejos inmunes compuestos. En la tipo II hay una mezcla de Igs de diferentes isotipos; entre ellas debe existir mínimo una Ig monoclonal, usualmente IgM-FR, con una Ig policlonal IgG. La tipo III es una mezcla de Igs policlonales de diferentes isotipos, usualmente una IgM policlonal-FR, y su antígeno correspondiente una IgG policlonal.^{13,14} Otros autores han recomendado clasifi-

car las crioglobulinas en dos grupos: crioglobulinas simples monoclonales (tipo I) y crioglobulinas mixtas (CM) (tipos II y III).¹⁵ A continuación se exponen las características de cada una de ellas.

Crioglobulinemias tipo I

En la crioglobulinemia tipo I los pacientes afectados rara vez presentan síntomas relacionados con la vasculitis y tienden a estar más asociados con signos periféricos de oclusión vascular. Pueden observarse manifestaciones clínicas relacionadas con síndrome de hiperviscosidad, como: púrpura, acrocianosis, fenómeno de Raynaud e incluso la presencia de úlceras y gangrena en los casos más severos. Este tipo de crioglobulinemia se encuentra generalmente asociada a enfermedades linfoproliferativas, como: leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma no Hodgkin de células B (LNHCB) y mieloma múltiple, siendo la mayoría de los pacientes clínicamente indistinguibles de aquellos con macroglobulinemia de Waldenström (MW); sin embargo, también pueden ser asintomáticos y, en muchos casos, el hallazgo de crioglobulinas séricas positivas y niveles elevados de criocrito puede ser incidental.¹⁶

Es importante resaltar algunos aspectos de la MW, debido a que es la principal patología causante de las crioglobulinemias tipo I. Su mecanismo fisiopatológico se basa en una alteración de las células B que resulta de la acumulación de células linfoplasmocitarias, sobre todo en la médula ósea (MO), que secretan un anticuerpo monoclonal de tipo IgM.^{17,18} Esta IgM tiene la capacidad de precipitarse con el frío, hecho que podría ser explicado por los mecanismos previamente mencionados, produciendo una crioglobulinemia tipo I. Esta enfermedad se ha considerado como parte del grupo de los linfomas linfoplasmocitarios.¹⁹

El cuadro clínico de estos pacientes es muy heterogéneo y presentan diversas manifestaciones, entre las cuales se pueden encontrar: astenia y adinamia que pueden ocurrir en el contexto de un paciente con anemia, sea hemolítica o ferropénica; síntomas constitu-

cionales como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso; infecciones sinusales y bronquiales recurrentes, debido a la hipogammaglobulinemia IgG o IgA que presentan; sangrados por trombocitopenia autoinmune y debilidad muscular o dolor urente en extremidades secundarios a una miopatía o neuropatía por IgM, que puede caracterizar a los pacientes con esta enfermedad. Pueden presentar, además, diarrea o síntomas del tracto gastrointestinal, secundarios a malabsorción por depósitos de IgM en el intestino o por compromiso tumoral. La sordera, la cefalea, la visión borrosa y la epistaxis pueden producirse por síndrome de hiperviscosidad y fenómenos trombóticos. Finalmente, los pacientes con MW asociada a crioglobulinas séricas circulantes se caracterizan por la presencia de fenómeno de Raynaud, acrocianosis o úlceras en las extremidades.²⁰

Aunque para establecer el diagnóstico de MW es necesario demostrar la presencia de IgM monoclonal y la infiltración de la MO por células linfoplasmocitarias, la realización de algunas pruebas de laboratorio que, aunque no se utilizan para la confirmación de esta patología, pueden ser útiles en su manejo y seguimiento. Los recuentos sanguíneos completos deben ser cuidadosamente evaluados, siempre teniendo en cuenta los volúmenes corpusculares y el recuento de reticulocitos, los cuales pueden evidenciar hemólisis autoinmune o ferropenia de base. Debe solicitarse también función renal, ya que estos pacientes pueden desarrollar azoemia secundaria al depósito de cadenas ligeras de Ig, así como el compromiso del parénquima por células linfoplasmocitarias.

Al cuantificar los niveles de Igs, la IgM está elevada en casi todos los pacientes con MW, mientras que los niveles de IgA e IgG están disminuidos; estos rara vez vuelven a la normalidad, incluso después de lograr remisión o respuesta completa, y puede reflejar un defecto constitucional. Es importante recordar que en los pacientes con sospecha de crioglobulinemia secundaria a MW, la toma de las muestras de suero se debe realizar en un salón caliente para evitar la subestimación de los niveles de IgM.^{21,22}

Crioglobulinemias tipos II y III

Los pacientes con crioglobulinemias mixtas se asocian en su mayoría a infecciones virales crónicas por virus hepatotropos; además, se ha visto una asociación particularmente importante de la tipo II con síndrome de Sjögren y de la tipo III con malignidades hematológicas y algunas enfermedades autoinmunes.

Desde el descubrimiento del virus de la hepatitis C (VHC) en 1989, un creciente número de reportes confirman que esta es la causa principal de la crioglobulinemia mixta. Otras patologías que se han asociado en menor frecuencia son: las enfermedades del tejido conectivo, otras infecciones (virales, bacterianas o parasitarias) y algunos trastornos linfoproliferativos.²³

Todavía no está claro por qué el VHC induce la producción de CM en algunos pacientes, pero, recientemente, varios estudios han aportado pruebas para una nueva hipótesis sobre la etiología y fisiopatología de la CM-VHC positiva.

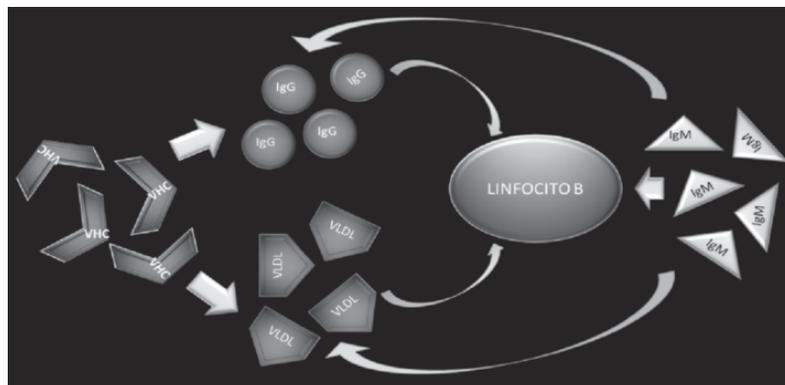
Recientemente, Saadoun y cols. evaluaron el riesgo de linfoma y muerte en pacientes con CM seropositivos para el VHC y encontraron que aquellos con un criocrito mayor a 0,6 g/L (Odds Ratio (OR): 1.44), con presencia de vasculitis (OR: 4,3) y con hipogammaglobulinemia (OR: 6,7) estaban asociados con un mayor riesgo de LNHCb, luego de una media de seguimiento de 49,4 meses. También encontraron que solo el 10 % de los pacientes con CM fueron seronegativos para el VHC y que estos tenían un pobre pronóstico y un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar LNHCb.^{24,25}

En el suero de los pacientes con CM infectados por el VHC se han detectado inmunocomplejos circulantes formados por el virus con IgG y con las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estos complejos se comportan como superantígenos para los linfocitos B, induciendo la síntesis de IgM con actividad de FR que actúa contra estos complejos y adicionalmente estimula la expansión clonal en el hígado de una población de células B especializadas en esta función³ (figura 1).

Por otra parte, se ha sugerido también que el complejo formado por las VLDL unidas al VHC activa directamente las células B policlonales por medio de la glicoproteína de superficie E2, la cual se une al CD81, que es uno de los receptores para el VHC en los linfocitos B. Este mecanismo estimula también la producción de IgM²⁶ (figura 2).

Esta proliferación de células B, que es observada en CM asociada a la infección crónica por el VHC, se ha considerado como un trastorno linfoproliferativo indolente, que tiende a permanecer sin cambios durante muchos años; solo una minoría de pacientes (menos del 10 %) van a desarrollar un franco linfoma durante el seguimiento a largo plazo. Usualmente esta transformación maligna se ha asociado a alteraciones genéticas como ocurre en los rearrreglos del gen Bcl2, el cual, en individuos sanos, tiene un efecto negativo en la apoptosis; sin embargo, la presencia de esta anomalía en una célula hace que ésta sea resistente a la apoptosis y eventualmente evolucionará hacia un linfoma franco, pero este es un proceso multifactorial en el que agen-

Figura 1. Formación de complejos VHC-VLDL y VHC-IgG, los cuales estimulan la producción de IgM contra los mismos complejos.



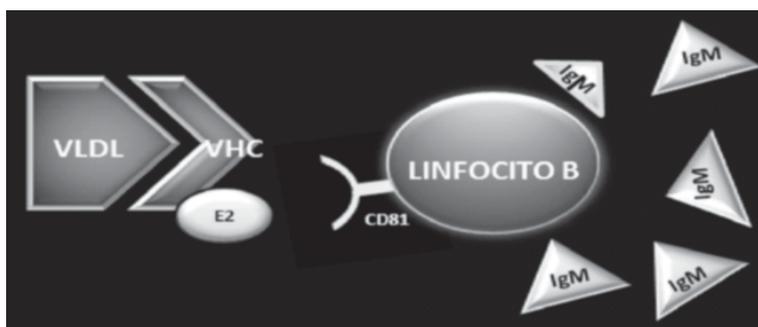


Figura 2.
Estimulación directa de linfocitos B por complejo VLDL-VHC.

tes infecciosos y factores ambientales también tienen un papel importante.²⁶

La presencia de crioglobulinemia mixta puede ser detectada en el 36 % al 55 % de los pacientes infectados por el VHC,²⁷ pero las manifestaciones vasculíticas se presentan solo en un 2 % a 3 %.²⁸ En estos casos se debe emplear el término vasculitis crioglobulinémica o síndrome crioglobulinémico para designar dichos pacientes, especialmente para definir estrategias terapéuticas.²⁹

El cuadro clínico de los pacientes con crioglobulinemia mixta es muy heterogéneo. Sin embargo se caracteriza por una tríada clínica típica de púrpura, astenia y artralgias. También se ha asociado con neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, derrame pleural, glomerulonefritis y pericarditis, entre otros.³⁰

La púrpura es indiscutiblemente el signo clínico más importante de la crioglobulinemia, manifestándose en un 55 % a un 100 % de los

casos. Se caracteriza por lesiones palpables, que fluctúan entre 3 y 10 milímetros de diámetro. Inicialmente son de color rojo intenso pero palidecen con el tiempo a medida que los glóbulos rojos extravasados son degradados y reabsorbidos. Usualmente son aisladas, pero pueden confluir afectando grandes áreas de superficie corporal. Se localizan principalmente en miembros inferiores (púrpura ortostática) y menos frecuentemente en glúteos, tronco y cara (figura 3). Las lesiones son típicamente intermitentes, presentando exacerbaciones vespertinas secundarias al aumento del criocrito. Usualmente son precedidas por parestesias locales o sensación punzante en el área afectada más que por dolor franco. La exposición al frío se reportó como desencadenante de las lesiones en solo el 10 % al 30 % de los casos. El patrón histológico característico de las lesiones purpúricas es una vasculitis leucocitoclástica inespecífica de pequeños vasos.³¹



Figura 3.
Púrpura cutánea en paciente con crioglobulinemia asociada a linfoma de células B (fotografía autorizada por la paciente).

Los pacientes pueden presentar vasculitis de pequeños vasos, similar a la vasculitis leucocitoclástica cutánea y a la púrpura de Henoch-Schönlein. Esta es causada por depósitos de los complejos inmunes en los vasos de mediano y pequeño calibre de la piel e histológicamente se caracteriza por la presencia de un infiltrado de monocitos y linfocitos asociado a necrosis fibrinoide, hiperplasia de células endoteliales y hemorragia.³² Las úlceras se presentan en un 5 % a 25 % de los pacientes; usualmente se localizan en región perimaleolar y resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos al tratar la enfermedad de base, dejando solo un área de hiperpigmentación residual secundaria a depósitos de hemosiderina. Sin embargo, las lesiones pueden ser tan profundas que no solo dejan áreas hiperpigmentadas sino lesiones cicatriciales extensas^{31,33} (figuras 4 y 5).

El fenómeno de Raynaud es también un hallazgo clínico frecuentemente encontrado hasta en

un tercio de los pacientes; compromete manos, pies, orejas, labios y la punta nasal. Cuando es severo puede conducir a la gangrena y la necrosis.³

Los pacientes con crioglobulinemia no solo presentan manifestaciones en piel, sino que presentan morbilidad importante por compromiso renal, hepático, neurológico, articular y pulmonar, entre otros.

La glomerulonefritis crioglobulinémica puede variar desde proteinuria y hematuria asintomática hasta un síndrome nefrítico (20 % a 30 %) o nefrótico (20 %), que puede llevar incluso a una rápida progresión a insuficiencia renal crónica; aunque la fase terminal de la insuficiencia renal que requiere diálisis es poco frecuente (menos del 10 % de los casos). Estos pacientes tienen un mal pronóstico debido a una alta frecuencia de infecciones y enfermedades cardiovasculares.^{34,35} Al realizar la biopsia, el principal patrón histológico encontrado es la glomerulopatía membranoproliferativa tipo I



Figuras 4 y 5. Ulceración y necrosis en paciente con crioglobulinemia tipo II (fotografías autorizadas por la paciente).

hasta en el 80 %.³⁶ En la microscopia electrónica son evidentes los depósitos de Igs y C3, así como la presencia de acúmulos endoteliales de monocitos y trombos hialinos en el interior de los vasos.^{37,38} El compromiso renal es la principal causa de muerte en estos pacientes.³⁹

Como se mencionó anteriormente, las alteraciones neurológicas son otro hallazgo clínico frecuentemente encontrado; estas constituyen la neuropatía periférica sensitiva más común, la cual se ha reportado en un 13 % a 86 % de los individuos y a menudo se presenta como mononeuritis múltiple;^{40,41} a pesar de que esta neuropatía puede ser detectada con un examen físico cuidadoso, los estudios neurofisiológicos son esenciales para el diagnóstico. Cuando los pacientes presentan daño axonal, este es debido a oclusión de los vasa nervorum por precipitación de crioglobulinas o vasculitis⁴².

El sistema músculo-esquelético también es frecuentemente afectado. Las artralgiyas se presentan entre un 50 % y un 80 % de los pacientes, comprometiendo principalmente las articulaciones interfalángicas, metacarpofalángicas, rodillas y tobillos.^{31,42}

Por su parte, el compromiso hepático se observa en dos tercios de los pacientes, principalmente en aquellos con crioglobulinemia mixta asociada a infección por el VHC. Comprende una amplia variedad de trastornos que van desde elevación asintomática de las enzimas hepáticas o hepatomegalia, hasta alteraciones ecográficas e histológicas, como: microesteatosis, cirrosis, agregados linfoides portales, hiperplasia de las células sinusoidales e incluso carcinoma hepatocelular.^{43,44}

Otras características clínicas comúnmente observadas en pacientes con crioglobulinemia son síntomas constitucionales, como fiebre, pérdida de peso y linfadenopatías, todos ellos en ausencia de malignidades hematológicas asociadas; el compromiso pulmonar se caracteriza por fibrosis o presencia de un cuadro agudo que cursa con fiebre, aparición de infiltrados pulmonares y tos, en ausencia de otra enfermedad que los explique.^{30,31,45}

Finalmente, las vasculitis gastrointestinales deben ser consideradas en pacientes con dolor

abdominal severo y sangrado intestinal que no se explique por otras causas.³¹

Diagnóstico

El diagnóstico de la crioglobulinemia se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio. Hay que tener en cuenta que la presencia de crioglobulinas circulantes, la disminución en los niveles de complemento, usualmente de los componentes tempranos como el C4 y el C1q, y la púrpura ortostática son características de la enfermedad⁴. Sin embargo, el no detectar niveles séricos de inmunoglobulinas por métodos de laboratorio no debe excluir el diagnóstico si la sospecha clínica sigue siendo alta, ya que pobres técnicas de recolección de la muestra, entre otros, pueden conducir a resultados falsos negativos. Por ello, ante la sospecha clínica persistente, se recomienda repetir varias veces el test, asegurándose de un adecuado procesamiento de la muestra.⁴⁶ Es importante recordar que los valores séricos de crioglobulinas no se correlacionan con la severidad ni el pronóstico de la enfermedad. Por su parte, las concentraciones de C4, si bien son un marcador inmunológico indirecto de actividad de las crioglobulinas, pueden ser normales en presencia incluso de crioglobulinemia clínicamente importante.^{1,30,31}

En 1989, el grupo italiano para el estudio de las crioglobulinemias propuso unos criterios diagnósticos para la crioglobulinemia mixta, con el objetivo de unificar conceptos y facilitar el enfoque de estos pacientes. Los criterios mayores comprenden dos serológicos, que son: la presencia de crioglobulinas mixtas y disminución del C4; y el hallazgo histológico de vasculitis leucocitoclástica y la presencia de púrpura cutánea al examen físico. Entre los criterios menores se encuentran también tres criterios serológicos, que son: la presencia de FR, VHC o virus de la hepatitis B positivos; un infiltrado de linfocitos B en la biopsia de médula ósea y el hallazgo clínico de hepatitis crónica, glomerulonefritis membranoproliferativa, neuropatía periférica o úlceras en piel. Basados en lo anterior, se consideran con diagnóstico definitivo aquellos pacientes que presenten los tres criterios

mayores o la presencia de crioglobulinas mixtas positivas con o sin disminución del C4 asociado a dos criterios serológicos o clínicos menores^{1,31} (tabla 1).

Siempre al momento de establecer el diagnóstico es importante diferenciar, en primer lugar, la crioglobulinemia simple monoclonal de las crioglobulinemias mixtas.

Existen otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta con las crioglobulinemias: trastornos neoplásicos (linfoma de células B), infecciosos y del tejido conectivo (hepatitis autoinmune, síndrome de Sjögren, y poliartritis), entre otros.⁴⁷

Tratamiento

Finalmente, después de la realización de un diagnóstico adecuado, el tratamiento de la crioglobulinemia depende de la severidad de los síntomas, la enfermedad de base y el tipo de crioglobulinas.¹³

No se recomienda dar tratamiento a pacientes asintomáticos,³¹ incluso en presencia de niveles altos de criocrito. Por su parte, en las enfermedades sintomáticas, la terapia debe individualizarse en cada caso, según la severidad de los síntomas clínicos y al trastorno subyacente. Sin embargo, no hay protocolos de tratamiento establecidos, por lo cual el objetivo de la terapia es no solo la mejoría clínica de los pacientes, sino limitar la precipitación in vivo de crioglobulinas y los efectos inflamatorios resultantes.

Algunos pacientes con crioglobulinemia se manifiestan con episodios de púrpura leve y recurrente en las extremidades inferiores, que no

requieren terapia específica o se controlan con antiinflamatorios no esteroideos o dosis bajas de esteroides sistémicos.

En individuos con crioglobulinemia asociada a enfermedades linfoproliferativas (crioglobulinemia tipo I), el tratamiento está dirigido a la patología de base, utilizando para esto usualmente una combinación de agentes alquilantes con esteroides orales.^{5,31}

En el caso de la crioglobulinemia asociada al virus de la hepatitis C (tipos II y III), el manejo se basa en el control de la infección. Se han realizado estudios comparando monoterapia con interferón alfa (IFN a), monoterapia con esteroides orales y terapia combinada de IFN a con esteroides orales, encontrando que los pacientes que reciben monoterapias presentan un mayor número de recaídas que los pacientes en tratamiento con terapia combinada; sin embargo, se ha visto que esta última es inefectiva en inducir remisión a largo plazo,⁴⁸⁻⁵³ por esto el tratamiento con IFN a, ya sea solo o con ribavirina, es el tratamiento de elección.⁵⁴⁻⁵⁷ En estos pacientes, la reducción de RNA del VHC se asocia con disminución de criocrito y actividad de FR de la IgM, pero la presencia de crioglobulinas séricas puede persistir aun después de que desaparezcan los síntomas; en cuanto a las manifestaciones clínicas, son las lesiones purpúricas las que tienden a responder rápidamente, mientras que la neuropatía y la nefropatía tienen respuestas más lentas.^{3,29}

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 humano. Puede ser utilizado en las formas graves de la enfermedad y también recomendarse junto con los esteroides sistémicos como pri-

Criterios	Serológicos	Patológicos	Clínicos
Mayores	Crioglobulinas mixtas Bajo C4	Vasculitis leucocitoclástica	Púrpura
Menores	FR positivo VHB positivo VHC positivo	Infiltrado de células B en médula ósea	Hepatitis crónica. Glomerulonefritis membranoproliferativa. Neuropatía periférica. Úlceras cutáneas.

Tabla 1.
Criterios diagnósticos
crioglobulinemia mixta.

mera elección en el tratamiento de las vasculitis crioglobulinémicas no asociadas al VHC, como en aquellas asociadas a LNHCb, ya que el CD20 se expresa en todas las etapas del desarrollo de células B, excepto en los estadios tempranos y en las células plasmáticas, lo que lo convierte en un blanco ideal para la terapia dirigida a células B neoplásicas.^{58,59} Es importante tener en cuenta, al momento de la terapia, que la primera dosis de rituximab puede inducir un aumento transitorio en los niveles de crioglobulinas, lo que no implica que exista resistencia al tratamiento.⁶⁰

En los pacientes VHC negativos con síntomas no controlados de crioglobulinemia, a pesar de los tratamientos anteriores, la ciclosporina, la azatioprina y la ciclofosfamida se han utilizado como monoterapia o en combinación con esteroides sistémicos.³¹

Finalmente, la plasmaféresis se indica en aquellos pacientes con manifestaciones graves de la crioglobulinemia (nefropatía, úlceras en la piel, neuropatía sensitiva y motora, y la vasculitis generalizada) que no responden adecuadamente al tratamiento. Su mecanismo de acción se basa en la remoción mecánica de las crioglobulinas de la circulación y así evita su depósito en los tejidos. La mejoría de los síntomas se relaciona con la rápida reducción de los niveles de anticuerpos y sustancias tóxicas circulantes. No se utiliza como monoterapia, por la frecuencia de fenómenos de rebote que se observa después de la interrupción del procedimiento; por tanto, se combina con tratamiento inmunosupresor concomitante, como esteroides sistémicos a dosis altas y ciclofosfamida, entre otros.^{5,31,61}

Al momento de evaluar la respuesta al tratamiento, la mejor manera de hacerlo es mediante

el seguimiento clínico de estos pacientes, ya que por la variabilidad intrínseca y la dificultad en la estimación sérica de crioglobulinas no se considera este como un método de seguimiento único en estas circunstancias.¹³

Pronóstico

En cuanto al pronóstico de los pacientes con crioglobulinemia, se ha encontrado que tienen una mayor mortalidad comparados con la población general, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes positivos y negativos para el VHC; siendo las principales causas de muerte: el compromiso renal, el compromiso hepático, las infecciones y los trastornos asociados a la vasculitis generalizada.⁶² Se han identificado, además, en los diferentes estudios, como factores de mal pronóstico, el tratamiento inmunosupresor, el hecho de ser pacientes de sexo masculino, el compromiso renal, el criocrito mayor a cinco por ciento y la presencia de vasculitis cutánea y/o del tracto gastrointestinal.^{62,63} En el 2002 Rieu y cols. propusieron adicionalmente el tratamiento con plasmaféresis como otro de dichos factores; sin embargo, hay que tener en cuenta que aquellos pacientes que requirieron tratamiento con plasmaféresis tenían una enfermedad más grave y de difícil manejo.⁶⁴

Conclusión

Se recomienda considerar la crioglobulinemia como diagnóstico diferencial de lesiones vasculíticas o ulceradas y tener presente el gran compromiso sistémico que la caracteriza y su frecuente asociación con la infección por el VHC y algunas enfermedades linfoproliferativas.

Referencias

1. Ferri C, Zignego A, Pileri SA. Crioglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
2. Franks AG. Skin Manifestations of Internal Disease. *Med Clin N Am* 2009;93:1265-1282.
3. Ramos-Casals M, Trejo O, García M, Cervera R, Font J. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus* 2000;9:83-91.
4. Dammacco F, Sansonno D, Piccolli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: An overview. *Europ J Clin Invest* 2001;31:628-638.

5. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:54-63.
6. Dispenzieri A, Gorevic P. Cryoglobulinemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 1999;13:1315-1349.
7. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: A study of twenty nine patients IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966;40:828-836.
8. Shihabi ZK. Analysis and general classification of serum cryoglobulins by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis* 1996;17:1607-1612.
9. Shihabi ZK. Cryoglobulins: an important but neglected clinical test. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:395-408.
10. Trendelenburg M, Schifferli JA. Cryoglobulins in chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2003;133:153-155.
11. Di Stasio E, Bizzarri P, Casato M, Galtieri A, Fiorilli M, Pucillo LP. Cl-regulates cryoglobulin structure: a new hypothesis for the physiopathological mechanism of temperature non-dependent cryoprecipitation. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:614-620.
12. Qi M, Steiger G, Schifferli JA. A calcium-dependent cryoglobulin IgM kappa/polyclonal IgG. *J Immunol* 1992;149:2345-2351.
13. Sargur R, White P, Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann Clin Biochem* 2010;47:8-16.
14. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-788.
15. Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:119-125.
16. Rajvanshi P, Atac B, Seno R, Gupta S. Gallbladder Vasculitis Associated with Type-1 Cryoglobulinemia. *Dig Dis Sci* 2001;46:296-300.
17. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110-115.
18. Treon S. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-2385.
19. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999; 10:1419-1432.
20. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-4170.
21. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Blade J, Branagan AR, et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood* 2006;107:3442-3446.
22. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastiris E, Garcia-Sanz R, Kimby EK, Leblond V, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009;27:120-126.
23. Gatta A, Giannini C, Lampertico P, Pontisso P, Quarta S, Zignego AL et al. Hepatotropic viruses: new insights in pathogenesis and treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(1 Suppl 48):S33-S38.
24. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P. Increased risk of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006;166:2101-2108.
25. Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165: 101-105.
26. Ellis M, Rathaus M, Amiel A, Manor Y, Klein A, Lishner M. Monoclonal lymphocyte proliferation and bcl-2 rearrangement in essential mixed cryoglobulinemia. *Eur J Clin Invest* 1995;25:833-837.
27. Horcajada JP, García-Bengoechea M, Cilla G, Etxaniz P, Cuadrado E, Arenas JI. Mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C infection: prevalence, significance and relationship with different viral genotypes. *Ann Med* 1999;31:352-358.
28. Adinolfi LE. Prevalence and incidence of cryoglobulins in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2568-2569.
29. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of Hepatitis C Virus-related Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Med* 2010;123:400-409.
30. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:355-374.

31. Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. *Blood Rev* 2007;21:183-200.
32. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
33. Ninomiya S, Fukuno K, Kanemura N, Goto N, Kasahara S, Yamada T, et al. IgG type multiple myeloma and concurrent IgA type monoclonal gammopathy of undetermined significance complicated by necrotizing skin ulcers due to type I cryoglobulinemia. *J Clin Exp Hematopathol* 2010;50:71-74.
34. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54:650-671.
35. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:69-82.
36. Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphological spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine* 2002;81:398-409.
37. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999;106:347-354.
38. Sansonno D, Lauletta G, Montrone M, Grandaliano G, Schena FP, Dammacco F. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture micro-dissection. *Clin Exp Immunol* 2005;140:498-506.
39. Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemia glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;47:618-623.
40. Germignani F, Melli G, Inglese C, Marbini A. Cryoglobulinemia is a frequent cause of peripheral neuropathy in undiagnosed referral patients. *J Peripher Nerv Syst* 2002;7:59-64.
41. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, Giuberti T, Allegri I, Ferrari C, et al. Clinical spectrum of cryoglobulinemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1410-1414.
42. Boukhris S, Magy L, Senga-mokono U, Loustaud-ratti V, Vallat JM. Polyneuropathy with demyelinating features in mixed cryoglobulinemia with hepatitis C virus infection. *Eur J Neurol* 2006;13:937-941.
43. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;36:978-985.
44. Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, Charlotte F, Bedossa P, Valla D, et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1337-1345.
45. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine* 2001;80:252-262.
46. Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem* 2008;54:39-43.
47. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:1-25.
48. Ferri C, Marzo E, Longobardo G, Lombardini F, La Civita L, Vanacore R, et al. Interferon alpha in mixed cryoglobulinemia patients: A randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993;81:1132-1136.
49. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, et al. Interferon-alpha-2 therapy in cryoglobulinemia patients associated with hepatitis C virus. *N Eng J Med* 1994;330:751-756.
50. Dammacco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, et al. Natural Interferon-a versus its combination with 6-Methyl-Prednisolone in therapy of type II mixed cryoglobulinemia: along term randomized controlled study. *Blood* 1994;84: 3336-3343.
51. Cohen P, Nguyen QT, Deny P, Ferrière F, Roulot D, Lortholary O, et al. Treatment of mixed cryoglobulinemia with recombinant interferon-alpha and adjuvant therapies. A prospective study on 20 patients. *Ann Intern Med* 1996;147:81-86.
52. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, Leoni M, Del Vecchio S, et al. Predictors of long term response to high dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:3865-3873.
53. Mazzaro C, Carniello GS, Colle R, Doretto P, Mazzi G, Crovatto M, et al. Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinemia: viral and host factors contributing to efficacy of therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:343-350.
54. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, Rossi I, Cacho G, Domper F, et al. Sustained response to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinemia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1179-1186.

55. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, et al. Treatment of refractory, symptomatic hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon-alpha. *J Rheumatol* 2000;27:2172-2178.
56. Donada C, Crucitti A, Donadon V, Chemello L, Alberti A. Interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998;92:2983-2984.
57. Mazzaro C, Zorat F, Comar C, Nascimben F, Bianchini D, Baracetti S, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol* 2003;30:1775-1781.
58. Grillo-López AJ, White CA, Varns C, Shen D, Wei A, McClure A, et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 14):66-73.
58. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, Hot A, Larroche C, Cathébras P, et al. Safety and efficacy of rituximab in non-viral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French AIR registry. *Arthritis Care Res* 2010;62: 1787-1795.
59. Ghobrial IM, Uslan DZ, Call TG, Witzig TE, Gertz MA. Initial increase in the cryoglobulin level after Rituximab therapy for type II cryoglobulinemia secondary to Waldenström macroglobulinemia does not indicate failure of response. *Am J Hematol* 2004;77:329-330.
60. Tallarita T, Gagliano M, Corona D, Giuffrida G, Giaquinta A, Zerbo D, et al. Successful combination of Rituximab and plasma exchange in the treatment of cryoglobulinemic vasculitis with skin ulcers: a case report. *Cases J* 2009;2:7859.
61. Della Rossa A, Marchi F, Catarsi E, Tavoni A, Bombardieri S. Mixed cryoglobulinemia and mortality: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl 51):S105-S108.
62. Landau D, Scerra S, Sene D, Resche-Rigon M, Saadoun D, Cacoub P. Causes and Predictive Factors of Mortality in a Cohort of Patients with Hepatitis C Virus-related cryoglobulinemic Vasculitis Treated with Antiviral Therapy. *J Rheumatol* 2010;37:615-621.
63. Rieu V, M.-H. André P, Mouthon L, Godmer P, Jarrousse B, Lhote F, et al. Characteristics and outcome of 49 patients with symptomatic cryoglobulinaemia. *Rheumatology* 2002;41:290-300.