

Crioglobulinemia

Mónica Duarte

Objetivo. Realizar una revisión de la literatura sobre el tema de las crioglobulinemias, su comportamiento biológico, su presentación clínica y sus nuevas perspectivas terapéuticas. En nuestro medio es una patología autoinmune olvidada a pesar de sus implicaciones clínicas y es necesario tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial o complementario de muchas entidades.

Fuente de datos. Se realizó una revisión bibliográfica de la base de datos Medline (1990 a 1998) y se incluyeron los artículos fundamentales descriptivos entre 1973 y 1983, realizados por el grupo de inmunología del Hospital Saint-Louis de París.

Selección y extracción de datos. Se estudiaron 858 referencias bibliográficas, de las cuales se seleccionaron 50, entre ellas revisiones, actualizaciones y reportes de casos clínicos con información concreta sobre el tema.

Síntesis de los datos. El diagnóstico de la crioglobulinemia depende de la calidad de la toma y del procesamiento de las muestras. Las crioglobulinas son inmunoglobulinas séricas que precipitan a temperaturas frías y se disuelven con el calentamiento. Es necesario tener en cuenta ciertas

precauciones durante la toma de la muestra de sangre que debe hacerse a 37°C, conservar el suero a 4°C durante 8 días y una vez se obtiene el crioprecipitado, se purifica mediante centrifugación repetida y lavando a 4°C. Si la toma de la muestra no se realiza a 37°C, se alteran los resultados del cuadro hemático, la velocidad de sedimentación globular, la electroforesis de proteínas y algunas fracciones del complemento debido a la precipitación de proteínas. La identificación de las crioglobulinas se realiza por medio de la electroforesis y la inmunoelectroforesis en presencia de antisueros monoespecíficos dirigidos contra las cadenas pesadas μ, γ, α y ligeras κ y λ . La determinación de las cadenas ligeras permite definir la naturaleza monoclonal o policlonal de los constituyentes de la crioglobulinemia. Con frecuencia se asocia con otras patologías y su tratamiento depende de la presentación clínica y de la patología subyacente.

Conclusión. El diagnóstico preciso de crioglobulinemia es indispensable ya que el algoritmo terapéutico disponible ofrece posibilidades de tratamiento dicotómicas, de acuerdo con los subtipos de clasificación y las enfermedades asociadas.

Introducción

La crioglobulinemia es una alteración inmunológica sistémica en la que se evidencian inmunoglobulinas séricas que precipitan a temperaturas inferiores a los 37°C y se disuelven durante el calentamiento. Las temperaturas óptimas de precipitación se encuentran entre 10 y 36°C. Cuanto más cerca a 36°C sea la actividad de la crioglobulina, mejor se explica la severidad de algunas manifestaciones clínicas, independientemente de la concentración de la crioglobulina (1). Aunque en la actualidad se conocen los métodos de diagnóstico de las crioglobulinemias, en la gran mayoría de los pacientes no se evalúan y por lo tanto no se detectan. Generalmente se encuentran asociadas a otras patologías cuyas manifestaciones clínicas predominan (2). Por otra parte, el gran polimorfismo clínico conduce a la subestimación de la verdadera prevalencia de la crioglobulinemia (3). Es importante evaluar la necesidad de tratamiento, especialmente en los casos de crioglobulinemia esencial, en los que no se encuentra una patología asociada. La presencia de crioglobulinas sin implicaciones clínicas no requiere tratamiento y éste dependerá de la enfermedad de base que la acompaña por lo general (4).

Dra. Mónica Duarte: Hematología Clínica Fundación Santa Fe de Bogotá.

Material y métodos

La revisión del tema de las crioglobulinas se realizó con base en las publicaciones fundamentales para el estudio y clasificación de las crioglobulinemias, según la experiencia de los equipos de trabajo de los profesores Brouet y Seligmann del Departamento de Inmunohematología del Hospital Saint-Louis de París, publicados entre 1973 y 1983 y del grupo italiano para el estudio de las crioglobulinemias (GISC), publicados más recientemente.

La revisión bibliográfica computarizada se realizó con base en los datos del Medline desde 1990 hasta 1998, encontrando 858 referencias sobre el tema. Se revisaron los resúmenes disponibles en inglés y francés y se encontraron 50 artículos con información sobre el comportamiento biológico de las crioglobulinas, sus características clínicas y las alternativas terapéuticas que han incluido progresivamente nuevos medicamentos. Posteriormente se realizó el análisis de los artículos seleccionados, incluyendo los artículos fundamentales de la clasificación descrita por el Departamento de Inmunología del Hospital Saint-Louis, vigente a nivel internacional.

Diagnóstico

Ciertas precauciones son indispensables para detectar una crioglobulinemia: tomar la muestra a 37°C, conservar el suero a 4°C durante ocho días, ya que el nivel sérico en ocasiones es muy bajo y la precipitación puede ser tardía. Se obtiene la muestra y se purifica el crioprecipitado centrifugando varias veces y lavando a 4°C. Su con-

centración se determina por medio de la absorción ultravioleta o según el criocrito por centrifugación del suero a 4°C en un tubo de hematócrito (5).

Es importante resaltar que cuando la muestra no ha sido tomada a 37°C, la presencia de crioglobulinas puede alterar los resultados de algunos exámenes biológicos, tales como la velocidad de sedimentación globular y la electroforesis de proteínas; algunas fracciones del complemento (en particular C1, C2, C4) pueden estar disminuidas debido a su participación en la formación de una crioglobulina mixta.

El análisis inmunológico permite determinar la clase, la concentración sérica de la crioglobulina y eventualmente sus características térmicas, diferenciando así tres categorías de crioglobulinemias. La identificación inmunológica de las crioglobulinas se realiza por electroforesis e inmunoelectroforesis en presencia de antisueros monoespecíficos dirigidos contra las cadenas μ , γ , α y κ , λ . La identificación de las cadenas ligeras determina la naturaleza monoclonal o policlonal de los constituyentes de la crioglobulinemia (1).

Clasificación

En la práctica clínica y biológica, las crioglobulinas se clasifican en tres grupos principales (1): 1) las crioglobulinas monoclonales (Tipo I); 2) las crioglobulinas mixtas con componente monoclonal (Tipo II) y 3) las crioglobulinas mixtas policlonales (Tipo III).

1. Las crioglobulinas monoclonales (Tipo I) representan 25% de las crioglobulinemias y se componen de una sola clase o

subclase de cadenas pesadas y ligeras. Se trata con mayor frecuencia de IgM, en ocasiones IgG y excepcionalmente IgA o una cadena ligera. El nivel sérico es generalmente elevado: de 5 a 50 g/l y el precipitado aparece rápidamente con el frío. No posee actividad reumatológica y se asocia en forma predominante con alteraciones malignas del sistema inmunológico.

2. Las crioglobulinas mixtas con componente monoclonal (Tipo II) representan 25% de las crioglobulinemias y están compuestas por dos clases de inmunoglobulinas, una de las cuales es monoclonal. Se trata con mayor frecuencia de crioglobulinas IgM e IgG. La IgM es monoclonal, más frecuentemente κ y posee actividad de anticuerpo contra la IgG policlonal (actividad reumatoide). Las crioglobulinas mixtas IgG-IgG son raras y se pueden identificar mediante determinación de las subclases. Las IgA-IgG son excepcionales. La concentración sérica es variable, de 0.5 a 5 g/l. La concentración del componente monoclonal puede ser muy baja para dar una imagen de pico monoclonal en la electroforesis.

3. Las crioglobulinas mixtas policlonales (Tipo III) son las más frecuentes y corresponden a 50% de los casos. Los componentes son heterogéneos, perteneciendo a dos o más clases diferentes. Se trata con mayor frecuencia de una asociación IgM-IgG, en ocasiones IgM-IgG-IgA. La concentración sérica es normalmente baja: menor de 1 g/l. Una actividad reumatoide (anti IgG) es detectada casi siempre a 37°C sobre el crioprecipitado aislado o a 4°C sobre el componente IgM aislado.

Crioglobulinemia

Fisiopatología

Los mecanismos de la crioforación son aún mal conocidos. Se han sugerido cambios intrínsecos en las proteínas (6): disminución de tirosina o aumento de triptófano: disminución de los residuos de tirosina en las crioglobulinas, aumento en los residuos hidrofóbicos y anomalías en la interacción de agua y proteína. La relación causa-efecto de estas observaciones aún no ha sido establecida.

Algunos autores describen variaciones mínimas en la estructura primaria de la inmunoglobulina crioprecipitante. Una alteración en la conformación de la inmunoglobulina, inducida por el frío y la hiperviscosidad, podría reducir la solubilidad de la inmunoglobulina o favorecer la interacción entre las moléculas, llevando así a la precipitación.

La unión del factor reumatoide IgM a la IgG es esencial para la precipitación de las crioglobulinas mixtas de tipos II y III. Cada uno de los componentes separados permanece soluble en frío, mientras que la precipitación se restablece por adición de IgG o de fragmentos de Fe al componente monoclonal IgM. La crioprecipitación es favorecida por algunas características comunes a las IgM de tipo monoclonal, que componen las crioglobulinas mixtas de tipo II: idiotipos comunes sugiriendo una homología de estructura o de conformación de las regiones hipervariables de esas IgM monoclonales, afinidad aumentada por ciertas subclases de IgG (IgG1 e IgG3 especialmente) y por las IgG en complejo con un antígeno. Sin embargo, las propiedades fisicoquímicas intrínsecas de cada componente no

son suficientes para explicar el fenómeno de crioprecipitación. La fijación de la fracción C1q del complemento, la unión con la fibronectina y con las lipoproteínas de baja densidad, parecen desempeñar un papel importante (1).

Las crioglobulinas mixtas son consideradas como "complejos inmunes" patógenos a 37°C. Puede tratarse de dos clases de anticuerpos (IgM e IgG) dirigidos contra un mismo antígeno o más probablemente de la interacción de factores reumatoideos con moléculas de IgG policlonales, ellas mismas unidas a un antígeno. En ciertos casos de crioglobulinemias mixtas de tipo II, la IgM monoclonal reaccionaría con los fragmentos F(ab)₂ de la IgG, comportándose como un anticuerpo antiidiotipo.

En ocasiones es posible identificar la especificidad de anticuerpo de las inmunoglobulinas en el crioprecipitado (anti-DNA, antiviral de la hepatitis B). Por el contrario, la presencia del antígeno en el crioprecipitado, particularmente el antígeno de superficie del virus B, es detectado en forma inconstante. Existe una relación claramente establecida entre crioglobulinemia y hepatitis C (7-11).

La proliferación monoclonal o policlonal de la línea linfocitaria B es responsable de la producción de crioglobulinas, lo que permite considerar la crioglobulinemia como un trastorno linfoproliferativo benigno (12,13).

Patogenia de las lesiones

Se proponen dos hipótesis para explicar las lesiones asociadas a las crioglobulinemias. Puede tratarse de oclusiones vasculares secundarias a la pre-

cipitación intraluminal de las crioglobulinas, favorecida por el frío y la hiperviscosidad. La demostración de estos depósitos intravasculares en los órganos profundos protegidos de variaciones térmicas descarta la exclusiva responsabilidad del frío. A nivel renal, la precipitación podría resultar de la elevación de la concentración endocapilar de crioglobulinas, secundaria a la filtración glomerular (13).

En las crioglobulinemias mixtas se piensa que las lesiones están asociadas con los depósitos de complejos inmunes. El estudio inmunohistológico de biopsias cutáneas, renales y nerviosas muestra depósitos de complemento y de inmunoglobulinas de las mismas clases que las crioglobulinas circulantes. Esta identidad es igualmente confirmada por la demostración de actividad antiglobulina en los depósitos y el crioprecipitado. Además el uso de anticuerpos monoclonales ha permitido identificar el mismo idiotipo para el factor reumatoide monoclonal circulante y para los fragmentos de la biopsia renal, en los pacientes con glomerulonefritis asociadas a una crioglobulinemia mixta de tipo II (2).

Las crioglobulinas mixtas atrapadas en los vasos de la dermis o en los glomérulos desencadenan el acumulo endocapilar de polinucleares, monocitos y plaquetas por medio de la activación del complemento. Las enzimas proteolíticas liberadas por estas células son entonces responsables de lesiones de necrosis tisular.

Estos dos mecanismos cumplen un papel diferente según la naturaleza de la crioglobulina. Las manifestaciones isquémicas se-

cundarias a la obstrucción mecánica de los vasos se observan en las crioglobulinemias con componente monoclonal, por lo general con una concentración sérica elevada. Por el contrario, las vasculitis cutáneas y las glomerulonefritis son esencialmente descritas en el curso de crioglobulinemias mixtas. Las dos variedades de lesiones pueden ser observadas en los pacientes con crioglobulinemia mixta con componente monoclonal (tipo II).

Clínica

Las manifestaciones clínicas debidas a la presencia de una crioglobulina son inconstantes y deben ser distinguidas de las secundarias a la patología subyacente. La mitad de las crioglobulinemias monoclonales y 15% de las mixtas son asintomáticas. Sólo la búsqueda sistemática permite detectar la crioglobulinemias. Excepcionalmente su presencia es sugerida por un "artefacto" biológico, cuando se practica una velocidad de sedimentación globular, cuadro hemático, electroforesis de proteínas o dosificación de fracciones del complemento a temperatura ambiente (14).

Manifestaciones cutáneas

Constituyen el síntoma clásico, especialmente de la crioglobulinemia mixta (15). En forma global se observan en más de 60% de los pacientes. La púrpura vascular es el síntoma más frecuente. El frío sólo interviene en la aparición de los síntomas en 30% de los casos. La púrpura vascular es en general desencadenada por el ortostatismo o los esfuerzos y más raramente por medicamentos (penicilina, aspi-

rina), vacunas o infección de las vías aéreas superiores. Las lesiones se localizan selectivamente en los miembros inferiores y se extienden progresivamente al abdomen, muy raramente a los miembros superiores y a las mucosas; el tronco y el rostro por lo general son respetados. Las lesiones purpúricas son típicamente petequiales e infiltradas, raramente necróticas. La frecuencia de la púrpura palpable es mayor en pacientes con anticuerpos antihepatitis C y se relaciona con el nivel de crioglobulinas.

La imagen histológica es la de una angitis leucocitaria de pequeños vasos de la dermis media y superficial. Las lesiones asocian necrosis fibrinoide de las paredes vasculares e infiltración perivascular por polinucleares. Existen a veces trombos hialinos vasculares. El estudio de esas lesiones por inmunofluorescencia muestra la presencia de depósitos granulosos subendoteliales, a lo largo de la membrana basal de los vasos. Estos depósitos corresponden a la inmunoglobulina monoclonal o al complejo crioprecipitante y son más frecuentemente detectados cuando las lesiones son biopsiadas precozmente, mientras que se encuentran excepcionalmente cuando las lesiones tienen más de 48 horas. La púrpura vascular está frecuentemente asociada a otras lesiones cutáneas, en particular nódulos, placas eritematosas infiltradas, lesiones ampollasas o edemas localizados. Son raras las úlceras en miembros inferiores (16), las necrosis cutáneas y las urticarias. La particularidad de la púrpura crioglobulinica es su evolución recidivante (17).

Los signos vasomotores se encuentran en la mitad de los casos, más frecuentemente asociados a púrpura: síndrome de Raynaud, en ocasiones muy severo, complicado por necrosis y más raramente acrocianosis o *livedo* inducidos por el frío.

La severidad de las lesiones está generalmente correlacionada con el tipo inmunológico de la crioglobulina. Las manifestaciones cutáneas moderadas, tales como la púrpura vascular crónica, son el resultado de crioglobulinemias mixtas, mientras que las necrosis cutáneas, las púrpuras necróticas y los fenómenos de Raynaud severos son característicos de crioglobulinemias con componente monoclonal.

Se han descrito múltiples lesiones cutáneas asociadas con las crioglobulinemias: urticaria, fenómeno de Raynaud, *livedo*, cambios de pigmentación, úlceras en miembros inferiores, nódulos, psoriasis, liquen plano, prurito, exantema, telangectasias, eritema nodoso, eritema multiforme y poliarteritis nodosa (15, 18).

Manifestaciones renales

En las crioglobulinemias con componente monoclonal y particularmente en las formas mixtas de tipo II, el compromiso renal es más frecuente. Es por lo general una complicación tardía de las crioglobulinemias pero puede también ser la primera manifestación. La hematuria microscópica y la proteinuria constituyen en general los primeros síntomas. La proteinuria puede ser abundante, nefrótica. En 25% de los casos la primera manifestación es un síndrome nefrítico agudo (2, 19).

Crioglobulinemia

La biopsia renal muestra tres tipos de lesiones: glomerulares, vasculares e intersticiales. Las lesiones glomerulares constituyen una glomerulonefritis difusa proliferativa, caracterizada por engrosamiento difuso de la membrana basal, depósitos subendoteliales y proliferación endocapilar por lo general masiva, constituida por linfocitos T y monocitos. La producción aumentada de sustancias procoagulantes por los monocitos estaría directamente implicada en los depósitos tisulares de fibrina. En las formas más agudas del compromiso renal, los depósitos pueden obliterar la luz capilar. Estos depósitos observados con inmunofluorescencia están compuestos por complemento y por inmunoglobulinas con las mismas características que la crioglobulina. En microscopía electrónica estos depósitos tienen una estructura fibrilar o cristalina particular. El tejido intersticial está infiltrado por células mononucleadas. En menos de un tercio de los pacientes biopsiados por compromiso renal se encuentra una vasculitis. Esta se observa más frecuentemente en las formas agudas, a veces asociada con otros signos de vasculitis sistémica, pero puede verse en ausencia de lesiones glomerulares.

La evolución de la enfermedad renal es variable. Puede permanecer latente sin progresar hacia la insuficiencia renal. Una remisión parcial o completa es posible. En cerca de 20% de los pacientes pueden observarse exacerbaciones clínicas reversibles, como por ejemplo un síndrome nefrítico agudo. La insuficiencia renal crónica se desarrolla en 10% de los casos. No hay

paralelismo entre la importancia del criocrito y la evolución de la enfermedad. Por el contrario, existe una correlación entre el grado de compromiso sistémico y la severidad del compromiso glomerular.

Manifestaciones neurológicas

Una neuropatía periférica se observa aproximadamente en 15% de los pacientes, más frecuentemente en el curso de crioglobulinas mixtas de baja concentración. El cuadro consiste generalmente en polineuritis de miembros inferiores con predominio sensitivo, doloroso y asimétrico. La biopsia puede mostrar una vasculitis de *vasa nervorum* y en la inmunofluorescencia, depósitos de inmunoglobulinas. Es difícil distinguir la parte de responsabilidad de la crioglobulina y de la patología subyacente en la patogenia de estas neuropatías (2). También se han descrito eventos cerebrovasculares de tipo isquémico en pacientes con crioglobulinas y hepatitis C (20).

Otras manifestaciones

Otras manifestaciones se describen en las crioglobulinemias: dolores abdominales secundarios a lesiones vasculares del tubo digestivo, lesiones vasculares retinianas, trastornos de la coagulación y en general manifestaciones secundarias a una vasculitis sistémica que se puede asemejar a la enfermedad del suero (21, 22).

El compromiso pulmonar clínico es excepcional. Sin embargo, en las crioglobulinemias mixtas esenciales se observa con frecuencia un síndrome intersticial radiológico. El compromiso de las pequeñas vías aéreas se con-

firma por las pruebas respiratorias funcionales.

El compromiso cardíaco en las crioglobulinemias es raro, pero 21% de las muertes en esta patología se atribuye a infarto o a insuficiencia cardíaca refractaria. Se ha descrito la recuperación de la insuficiencia cardíaca y de la función ventricular después de plasmaféresis para el tratamiento de la crioglobulinemia (23).

La posibilidad de neoplasias secundarias de las células B, se ha planteado en las crioglobulinemias asociadas a la infección por el virus de la hepatitis C (24-28). La detección de proteínas del virus de la hepatitis C en el citoplasma de las células linfoides, especialmente en las áreas interfoliculares en las linfadenopatías hiperplásicas reactivas, podría indicar una condición preneoplásica y en cierta forma "linfomagénica". En estos casos no se han detectado otros virus que se asocian con linfoproliferación como el Epstein-Barr virus o el virus herpes humano de tipo 6.

Patologías asociadas

La presencia de una crioglobulinemia con componente monoclonal (tipo I o II) traduce habitualmente la existencia de un síndrome linfoproliferativo, con frecuencia asociado al virus de la hepatitis C, mientras que las crioglobulinemias mixtas policlonales (tipo III) se observan frecuentemente en el curso de trastornos autoinmunes, enfermedades infecciosas y hepatopatías (1,6).

Síndromes linfoproliferativos

Los signos cutáneos, especialmente la púrpura vascular, preceden en ocasiones por varios

años al diagnóstico de hemopatía linfoide. Cerca de 5% de las inmunoglobulinas mielomatosas son crioprecipitantes, y esencialmente las de tipo IgG. Estas crioglobulinemias son sintomáticas en la mitad de los casos. No hay correlación entre la severidad de los síntomas y la concentración de la crioglobulina.

En la macroglobulinemia de Waldenstrom, la IgM monoclonal es crioprecipitante en cerca de 10% de los casos. En 80% de estos pacientes, las manifestaciones clínicas ligadas a la crioglobulinemia constituyen las manifestaciones iniciales de la macroglobulinemia. La crioglobulina es en la mitad de los casos monoclonal pura (tipo I) y en la otra mitad, monoclonal mixta IgM-IgG (tipo II).

En la leucemia linfoide crónica, los linfomas no Hodgkin y la linfadenopatía angioinmunoblástica, puede también detectarse una crioglobulinemia. Las crioglobulinemias han sido excepcionalmente descritas en los síndromes mieloproliferativos crónicos.

Trastornos autoinmunes

Las crioglobulinemias particularmente policlonales (tipo III) y de baja concentración, pueden detectarse en el curso de enfermedades autoinmunes.

En el lupus eritematoso sistémico se detectan frecuentemente cuando hay un compromiso visceral activo, en particular renal. La presencia de una crioglobulina está habitualmente asociada con una disminución del C3 y del C1q y a una concentración elevada de anticuerpos anti-DNA. En algunos casos se puede demostrar la presencia de DNA y de IgG anti-DNA en el crioprecipitado, aunque también

pueden observarse en crioglobulinemias no asociadas a lupus. La crioglobulinemia asociada al síndrome de Sjögren le da un aspecto particular a la presentación clínica: el síndrome seco se asocia entonces con ciertas manifestaciones extrasalivares, tales como púrpura vascular, síndrome de Raynaud y frecuentemente compromiso renal glomerular.

Puede verse también en la artritis reumatoidea, pero se encuentra en bajas concentraciones siendo por lo general asintomática, y en la periarteritis nodosa con o sin púrpura vascular. Se han descrito crioglobulinemias en el curso de púrpuras trombocitopénicas inmunológicas y anemias hemolíticas autoinmunes. En algunos casos de enfermedad por aglutininas frías se ha detectado el carácter crioprecipitante de la IgM monoclonal que porta la actividad aglutinante.

Enfermedades infecciosas

En un gran número de enfermedades infecciosas han sido descritas las crioglobulinemias mixtas, más frecuentemente policlonales y de baja concentración.

Una púrpura vascular con crioglobulinemia se detecta con frecuencia en el curso de la endocarditis de Osler, de las glomerulonefritis agudas postestreptocócicas y en algunas observaciones de cortocircuito intestinal, salmonelosis y brucelosis. Ciertas infecciones micóticas, parasitarias (paludismo, tripanosomiasis, lieshmaniasis) y virales agudas (virus Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes), pueden igualmente acompañarse de crioglobulinemia transitoria.

Crioglobulinemias mixtas esenciales

En cerca de 30% de las crioglobulinemias no se encuentra ninguna de las patologías mencionadas y se trata entonces de una forma esencial o idiopática. En estos casos un trastorno autoinmune o una hemopatía linfoide pueden presentarse después de varios años de evolución. En la mayoría de los casos se trata de crioglobulinemias mixtas IgM-IgG y el anticuerpo IgM es policlonal en 70 a 80% de los casos. La concentración sérica de la crioglobulina es por lo general baja, inferior a 1 g/L. Esta patología se presenta predominantemente en el sexo femenino y su manifestación inicial se puede dar entre los 20 y los 80 años, con promedio de 50. Se asocia frecuentemente con leucopenia moderada e hipergamaglobulinemia policlonal moderada. La púrpura vascular asociada con artralgias y compromiso renal glomerular, caracteriza al síndrome clínico de la crioglobulinemia mixta esencial.

Se ha señalado la gran frecuencia con que se detectan marcadores del virus de la hepatitis B en el suero y en el crioprecipitado de estos pacientes, así como la correlación entre la crioglobulinemia mixta esencial de tipo II y la infección persistente por el virus Epstein-Barr, por la demostración de anticuerpos IgM dirigidos contra el antígeno capsídico de este virus en el suero de un gran número de pacientes.

Sin embargo, de todas las etiologías virales, la infección por el virus de la hepatitis C es la de mayor prevalencia en los pacientes con crioglobulinemia mixta tipo II (29-33). La fisiopatología de la precipitación en la crioglo-

Crioglobulinemia

bulinemia asociada al virus de la hepatitis C depende de la IgM, mientras que la IgG parece actuar como un compañero antigénico inespecífico. La reactividad antiviral de la hepatitis C de la crioglobulina IgM o de la crioglobulina IgG no es necesaria para la criofórmación. No parece existir relación directa entre la estimulación de las células B por parte de una proteína dependiente del virus y la producción de crioglobulina IgM (34). Se ha demostrado mayor susceptibilidad o correlación de la crioglobulinemia mixta asociada al virus de la hepatitis C con el haplotipo HLA-B8-DR3 (35).

En cuanto a los tipos de virus de la hepatitis C, no se han encontrado diferencias clínicas entre los tipos 1, 2 y 3, pero se ha descrito mayor prevalencia del genotipo 2a en pacientes sin signos clínicos ni biológicos de enfermedad hepática o con anticuerpos séricos. La neuropatía periférica es menos frecuente en los pacientes con tipo 2a que en los pacientes con tipo 3b o 3. Sólo los pacientes con tipo 2 tuvieron úlceras cutáneas y menor incidencia de artralgias con criocritos más bajos. La prevalencia de anticuerpos antinucleares es similar en los tres grupos (36).

El virus de la hepatitis G también ha sido estudiado, pero su correlación con la crioglobulinemia es menos clara, debido a la detección simultánea del virus de la hepatitis C en los casos identificados (37-39).

Otras patologías

La presencia de crioglobulinas ha sido señalada en el curso de nefropatías y de hepatopatías di-

versas: cirrosis cualquiera que sea la causa, hepatitis agudas o crónicas por virus B, hepatitis por virus A y cirrosis biliar primaria. La mayoría de estas situaciones responde a uno de los mecanismos ya descritos (autoinmune, viral).

Tratamiento

Tratamiento sintomático

El tratamiento de las crioglobulinemias mixtas policlonales asintomáticas de baja concentración es por lo general ineficaz; se deben promover medidas de protección contra el frío. La eficacia de los tratamientos antiinflamatorio e inmunosupresor no ha sido demostrada. Por otra parte, se discute la administración de agentes citotóxicos en una patología en la que, aparte de las complicaciones renales o neurológicas, la evolución es benigna. En cuanto a las manifestaciones asociadas, se observa buena respuesta con el tratamiento sintomático específico. La evaluación biológica de la respuesta al tratamiento se dificulta por la imprecisión y la variabilidad en los resultados de los métodos para determinar la concentración de crioglobulina. Se requiere una gran variación de la concentración para considerarlo como parámetro de respuesta.

La plasmaféresis es el tratamiento de urgencia de los accidentes clínicos graves de las crioglobulinemias con componente monoclonal y concentración sérica elevada. Está particularmente indicada en las manifestaciones isquémicas cutáneas: necrosis cutánea, púrpura necrótica, Raynaud severo (40), en las formas agudas de compromiso renal y en caso de neuropatía. Los

intercambios plasmáticos deben ser abundantes (dos a tres masas plasmáticas) y realizados a 37°C, cuando la temperatura de crioprecipitación es elevada. Su número y ritmo dependen de la eficacia clínica. Las plasmaféresis deben asociarse con un tratamiento inmunosupresor, para evitar un efecto reaccional al suspenderlas. Sin embargo, en algunos casos se ha informado el fracaso del tratamiento con plasmaféresis (41).

El uso combinado de plasmaféresis, citotóxicos como la ciclofosfamida y bolos de glucocorticoides, es frecuentemente necesario para controlar las crisis de compromiso renal severo, especialmente cuando coexisten signos de vasculitis sistémica.

Se han informado remisiones de duración variable con ciclofosfamida, melfalán, clorambucil, azatioprina, 6 mercaptopurina y vinblastina, administradas solas o en asociación con glucocorticoides. También se han descrito buenas respuestas a glucocorticoides, como único tratamiento.

El tratamiento con interferon alfa recombinante, entre tres y cinco millones de unidades tres veces por semana durante 6 a 12 meses, ha mostrado respuesta de 65%, con remisión completa de la crioglobulinemia mixta en pocos pacientes, pero deteniéndose una respuesta sintomática en la gran mayoría (42). Infortunadamente ésta no es consistente y los pacientes recaen en su mayoría. Los factores predictivos reconocidos para obtener respuesta al tratamiento con interferon alfa, son el genotipo viral de la hepatitis C y el nivel de crioglobulina o criocrito (43-46). Sin embargo, se ha descrito

el deterioro clínico progresivo con el interferon alfa en algunos casos (47).

Basados en la supresión linfocítica específica de los análogos de purinas fludarabina y 2-cloro-deoxi-adenosina, éstos se han administrado recientemente a pacientes con crioglobulinemia refractaria, obteniendo remisión completa (48, 49). Se proponen como alternativa terapéutica para pacientes que no puedan recibir interferon alfa por su toxicidad (50). Otra alternativa para los estados refractarios a todo tratamiento y con manifestaciones autoinmunes es la ciclosporina (51), aunque en algunos casos no ha sido eficaz (52).

Para el tratamiento contra el virus de la hepatitis C en los pacientes con crioglobulinemia asociada, se ha estudiado la ribavirina, un nucleósido de guanosina oral, sin lograr erradicar el virus, pero logrando disminuir la carga viral. Como monoterapia no muestra un efecto sostenido y se observan rápidas recaídas (53).

En los casos severos con gran compromiso clínico y mal pronóstico, la liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) (54) ha propuesto el tratamiento agresivo con trasplante de médula ósea o de células progenitoras hematopoyéticas.

Tratamiento de la patología asociada

La detección de una crioglobulinemia no modifica la estrategia terapéutica propia de la patología asociada. Este diagnóstico no es un elemento pronóstico peyorativo y la concentración de crioglobulina disminuye con el tratamiento específico de la patología asociada.

Conclusiones

La crioglobulinemia es una vasculitis sistémica secundaria al depósito de complejos inmunes, especialmente crioglobulinas y complemento, en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibres. Generalmente se presenta como una triada clínica; púrpura, adinamia y artralgias, además del compromiso de uno o más órganos: hepatitis crónica, glomerulonefritis, neuropatía periférica, úlceras cutáneas y vasculitis difusa. El diagnóstico, aunque sencillo, depende de la toma y la manipulación adecuadas de la muestra. Se pueden observar neoplasias asociadas como linfomas no Hodgkin y en ocasiones carcinomas hepatocelulares. Existe una elevada incidencia de infección por el virus de la hepatitis C en estos pacientes y se incrimina al virus como el responsable de la proliferación de linfocitos B. que contribuye a la formación de autoanticuerpos y complejos inmunes. La gran diversidad de tratamientos descritos se debe a la gran variabilidad de la respuesta clínica y biológica. En pacientes con manifestaciones clínicas severas es importante evaluar la necesidad de un tratamiento agresivo.

Abstract

Objective: To review the recent medical literature related with cryoglobulinemia, its biological and clinical behavior, and modern treatment strategies. Cryoglobulinemia is an autoimmune disorder underdiagnosed in Colombia, with relevant clinical implications. The differential diagnosis and its possible association with other pathologies is of utmost importance.

Data sources: Medline search from 1990 to 1998 and the original descriptive articles between 1973 and 1983 reported by the Immunology department of Saint-Louis Hospital (Paris).

Study selection and data extraction: Fifty articles were selected from 858 references. Among them, there were reviews, updates, clinical cases reports with specific information on the subject.

Data synthesis: The diagnosis of cryoglobulins depends on the quality of the procurement and processing of the initial blood sample. Cryoglobulins are serum immunoglobulins which precipitate at low temperatures and redissolve during warming. To detect cryoglobulins it is important to collect the sample at 37°C. keep the serum at 4°C for eight days and then the cryoprecipitate is purified by centrifugation and washed at 4°C. If the sample is not collected at 37°C, this will affect the results as the blood cells count, erythrocytation rate, protein electrophoresis and some complement fractions, due to protein precipitation. Identification of cryoglobulins is made by electrophoresis and Immunoelectrophoresis with specific antibodies against the heavy chains μ, γ, α and light chains κ and λ . Detection of light chains differences between mono or polyclonal components of cryoglobulins. Cryoglobulinemia is often associated with different entities and the treatment depends on its clinical presentation and the associated pathologies.

Conclusion: It is essential to establish a precise diagnosis of cryoglobulinemia for the therapeutic algorithm has dichoto-

Crioglobulinemia

mous paths, depending upon the subtype classification and comorbidities.

Referencias

1. **Brouet JC.** Les cryoglobulinémies: mise au point. *Press Méd* 1983; **12**: 2991-2996.
2. **Grey HM, Kohler PF.** Cryoimmunoglobulins. *Semin Hematol* 1973; **10**: 87-112.
3. **Ferri C, La Civita L, Longobardo G, Greco F, Bombardieri S.** Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia (review). *Eur J Clin Invest* 1993; **23**: 399-405.
4. **Brouet JC, Clauvel JP, Danon F.** Biological and clinical significance of cryoglobulins. Report of 86 cases. *Am J Med* 1974;**57**: 775-788.
5. **Divine M.** Cryoglobulinémies. En: Dreyfus B. ed. *Hématologie*. 3a. ed. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1992: 1023-1028.
6. **Foerster J.** Cryoglobulins and cryoglobulinemia. *Clinical Hematology- Wintrobe*. 9a. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993: 2284-2293.
7. **Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli JA.** Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type **K**. *J Infect Dis* 1990; **162**: 569-570.
8. **Durand JM, Lefevre P, Harle JR, Boucraat J, Vitviski L, Soubeyrand J.** Cutaneous vasculitis and cryoglobulinemia type **K** associated with hepatitis C virus infection. *Lancet* 1991; **337**: 499-500.
9. **Levo Y, Gorevic PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D, Franklin EC.** The association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977;**296**: 1501-1504.
10. **Agnello V, Chung RT, Kaplan LM.** A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992=**327**: 1490-1495.
11. **Musset L, Lunel F, Cacoub P, Opolon P.** Cryoglobulinémies mixtes lors de la infection par le virus de l'hépatite C. *Presse Med* 1996; **25**: 595-598.
12. **Gorevic PD, Frangione B.** Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: implication for relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 1991= **28**: 79-94.
13. **Druet P, Letonturier P, Contet D, Mandet C.** Cryoglobulinemia in human renal disease. A study of 76 cases. *Clin Exp Immunol* 1973; **15**: 483-496.
14. **Monti G, Saccardo F, Pioltelli P, Rinaldi G.** The natural history of cryoglobulinemia: symptoms at onset and during follow up. A report by the Italian Group for the Study of Cryoglobulinemias (GISC). *Clin Exp Rheumatol* 1995; **13 Suppl 13**: S129-133.
15. **Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P, Musset L, Cresta P, Frangeul L, Piette JC, Godeau P, Opolon P, Francés C.** Essential mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1995=**131**< 1124-1127.
16. **Rallis TM, Kadunce DP, Gerwels JW.** Leg ulcers and purple nail beds. *Arch Dermatol* 1995;**131**: 341-346.
17. **Duarte M.** Purpuras vasculares. *Medicina Interna Chalem F, Escandón J, Campos J, Esguerra R.* 3 ed Tomo VI. Santa Fe de Bogotá: Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología; 1997: 2062-2068.
18. **Daoud MS, Gibson LE, Daoud S, El-Azhari RA.** Chronic hepatitis and skin diseases. *Mayo Clin Proc* 1995; **70**: 559-564.
19. **Ben Bassat M, Boner G, Rosenfeld J.** The clinic pathologic features of cryoglobulinemic nephropathy. *Am J Clin Pathol* 1983; **79**: 147.
20. **Petty G, Duffy J, Huston J.** Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. Case report. *Mayo Clin Proc* 1996; **71**: 671-678.
21. **Invernizzi F, Pietrogrande M, Sagramoso B.** Classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995; **13 Suppl 13**: s123-128.
22. **Duong JP, Nochy D.** Les cryoglobulinémies. *Arch Anat Cytol Pathol* 1996; **44** (2-3); 106-108.
23. **Culclasure TF, Dorogy ME, Enzenahuer RJ.** Cryoglobulinemia: a reversible cause of dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996;**131**: 1044-1046.
24. **Sansonno D, De Vita S, Cornacchiolo V, Carbone A, Boiocchi M, Dammaco F.** Detection and distribution of hepatitis C virus-related proteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996=**88**: 4638-4645.
25. **La Civita L, Zignego AL, Monti M, Longobardo G, Pasero G, Ferri C.** Mixed cryoglobulinemia as a possible pre-neoplastic disorder. *Arthritis Rheum* 1995=**38**: 1859-1860.
26. **Monteverde A, Sabattini E, Poggi S, Ballare M, Bertoncelli MC, De Vivo A, Briskomatis A, Roncador G, Falini B, Pileri SA.** Bone marrow findings further support the hypothesis that essential mixed cryoglobulinemia type II is characterized by a monoclonal B cell proliferation. *Leuk Lymphoma* 1995; **20**: 119-124.
27. **Monteverde A, Ballare M, Bertoncelli MC, Zigrossi P, Sabattini E, Poggi S, Pileri S.** Lymphoproliferation in type II mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995;**13 Suppl 13**: s341-147.
28. **Caligaris-Cappio F, De Leo AM, Bertero MT.** Autoimmune phenomena and hepatitis C virus in lymphoproliferative and connective tissue disorders. *Leuk Lymphoma* 1997; **28** (1-2): 57-63.
29. **Ivanovski M, Silvestri F, Burrone O, Pozzato G, Efremov.** Frequent clonal expansions of B cells expressing a 5101-encoded immunoglobulin in benign and malignant hepatitis C virus-associated lymphoproliferations. *Lymphoma Biology Abstract* 1085. Dec.1997.
30. **Aiyama T, Yoshioka K, Okumura A, Takayanagi M, Iwata K, Ishikawa T, Kakumu S.** Hypervariable region sequence in cryoglobulin-associated hepatitis C virus in sera of patients with chronic hepatitis C: relationship to antibody response against hypervariable region genome. *Hepatology* 1996; **24**: 1346-1350.
31. **Wong WS, Egner W, Elsey T, Brown D, Alexander GJ.** Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 1996; **104**: 25-31.
32. **Miescher PA, Huang YP, Izui S.** Type II cryoglobulinemia. *Semin Hematol* 1995; **32**: 80-85.
33. **Lunel F, Musset L.** Hepatitis C virus infection and cryoglobulinemia. *Forum (Genova)* 1998=8<95-103.
34. **Schott P, Polzien F, Muller-Issberner A, Ramadori G, Hartmann H.** In vitro reactivity of cryoglobulin IgM and IgG in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1998; **28**: 17-26.
35. **Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratoni L, Francesconi R, Cuccia M, Ferri S, Bianchi FB.** J cr nqv/r g J NC/ B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998; **91**: 2062-2066.
36. **Origgi L, Vanoli M, Lunghi G, Carbone A, Grasso M, Scorza R.** Hepatitis C virus genotypes and clinical features in hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Int J Clin Lab Res* 1998; **28**: 96-99.
37. **Tepper JL, Feinman SV, DiCosta L, Sooknannan R, Pruzanski W.** Hepatitis G and hepatitis C RNA viruses coexisting in cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998; **25**: 925-928.
38. **Zehender G, Galli M, Monti G.** GB virus C infection in patients with type II cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 779-780.
39. **Misiani R, Mantero G, Bellavita P, Mori L, Vicari O, Marchesi D, Primi D.** GB virus C infection in patients with type II mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1997; **127**: 891-894.
40. **McGovern TW, Enzenauer RJ, Fitzpatrick JE.** Treatment of recalcitrant leg ulcers in cryoglobulinemia types I and II with plasmapheresis. *Arch Dermatol* 1996; **132**: 498-500.
41. **Machet L, Vaillant L, Gironnet N, Bouchindhomme B, Perrotin D, Lorette G.** Failure of plasmapheresis in the treatment of recalcitrant skin ulcers in a patient with mixed cryoglobulinemia. Case report. *Arch Dermatol* 1997;**133**: 389-391.
42. **Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C, Papadopoulos A.** Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon alpha. *J Clin Gastroenterol* 1997;**25**:612-614.
43. **Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P, Pussini E, Crovatto M, Carniello GS, Efremov DG, Burrone O, Santini G, Pozzato G.**

- Regression of monoclonal B cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to a interferon therapy. *Cancer* 1996; 77: 2604-2613.
44. **Cohen P, Nguyen QT, Deny P, Ferriere F, Roulot D, Lortholary O, Jarrousse B, Danon F, Barrier JH; Ceccaldi J, Constans J, Crickx B, Fiessinger JN, Hachulla E, Jaccard A, Seligmann M, Kazatchkine M, Laroche L, Uwdtchik L, Turlur P, Guillemin L.** Treatment of mixed cryoglobulinemia with recombinant interferon alpha and adjuvant therapies. A prospective study on 20 patients. *Ann Med Interne Paris* 1996; 147: 81-86.
45. **Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, Leoni M, Del Vecchio S, Mazzilli C, Antonelli G, Bonomo L.** 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.
46. **Casato M, Lagana B, Pucillo LP, Quinti I.** Interferon for hepatitis C virus-negative type II mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1386-1387.
47. **Harlé JR, Disdier P, Pelletier J, Azulay JP, Perreard M, Weiller PJ, Jouglard J.** Dramatic worsening of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia subsequent to treatment with interferon alfa. (Letter) *JAMA* 1995; 274: 126.
48. **Enzenauer RJ, Judson P.** Purine analogues for treatment of refractory essential mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 92-93.
49. **Lee TC, Miller WE, Curd JG, Piro LD, Saven A.** Prolonged complete remission after 2-chlorodeoxyadenosine therapy in a patient with refractory essential mixed cryoglobulinemia. Case report. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 966-968.
50. **Di Lullo L, De Rosa RF, Coviello R, Sorgi ML, Coen G, Zorzin LR, Casato M.** Interferon toxicity in hepatitis C virus-associated type II cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 506.
51. **Ballare M, Bobbio F, Poggi S, Bordin G, Bertonecchi MC, Catania E, Monteverde A.** A pilot study on the effectiveness of cyclosporine in type II mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 Suppl 13: s201-203.
52. **Horsmans Y, Tennstedt D, Cornu C, Geubel AP.** Failure of cyclosporin therapy in type II mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 514-515.
53. **Durand JM, Cacoub O, Lunel-Fabiani F, Cosserat J, Cretel E, Kaplanski G, Frances C, Bletry O, Soubeyrand J, Godeau P.** Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998; 25: 1115-1117.
54. **Tyndall A, Gratwohl A.** Blood and marrow stem cell transplants in auto-immune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 643-645.