

TEMAS ACTUALIZADOS

Instituto de Gastroenterología

CRIOGLOBULINEMIA Y HEPATITIS

Lic. Georgina Rousseau González

RESUMEN

Se describieron las manifestaciones principales de la crioglobulinemia mixta esencial su clasificación inmunoquímica, su asociación con los distintos virus de la hepatitis, las distintas alteraciones inmunológicas asociadas y los principales tratamientos utilizados.

Descriptores DeCS: CRIOGLOBULINEMIA/complicaciones; HEPATITIS/complicaciones; CRIOGLOBULINEMIA/inmunología.

Las crioglobulinas fueron descritas por primera vez hace 30 años cuando se hallaron en un precipitado del suero frío de un paciente con acidosis tubular renal y se identificó un complejo consistente en gammaglobulinas 7S y factores reumatoideos (FR) 19S.¹

*Meltzer y Franklin*² describieron por primera vez, en 1966, el síndrome característico de la crioglobulinemia mixta consistente en púrpura cutánea demostrable, artralgias y decaimiento. Las crioglobulinas son complejos de proteínas del suero que reversiblemente precipitan a bajas temperaturas y se redisuelven con calentamiento, ya sea en el organismo o al nivel de

laboratorio. Estos investigadores demostraron que las crioglobulinas podían estar formadas por 2 o más inmunoglobulinas (Ig), una de las cuales podía ser de tipo monoclonal y el resto de tipo policlonal. La inmunoglobulina monoclonal podía ser de tipo IgM, IgG ó IgA con actividad anti-IgG (factor reumatoideo). Demostaron además la función de estas crioglobulinas en la patogenia de las lesiones renales asociadas a la enfermedad.³ Sin embargo, ni los hallazgos clínicos ni los anatomopatológicos de pacientes con crioglobulinemia mixta fueron típicos de ninguna enfermedad conocida por lo que se introdujo el término de crioglobulinemia mixta esencial (CME).⁴

La clasificación inmunológica actual de las crioglobulinas es la siguiente:⁴⁻⁶

- Tipo I Inmunoglobulinas monoclonales simples asociadas a procesos malignos del sistema inmune.
- Tipo II IgG policlonal e IgM monoclonal (FR) (anti-IgG).
- Tipo III IgG policlonal e IgM policlonal (FR) (anti-IgG).

Las crioglobulinemias de tipo II y III son las llamadas mixtas pues están compuestas por IgG e IgM y la mayoría de ellas se consideraban esenciales, es decir, no se asociaban a procesos malignos o autoinmunes.

Los síntomas principales de la CME (tipo II y III) son los mismos que se observan en la vasculitis sistémica.⁶ Los más frecuentes son:

- Púrpura cutánea, principalmente en extremidades inferiores, abdomen bajo y glúteos.
- Poliartralgias simétricas de las articulaciones de las falanges proximales del metacarpo y principalmente de las rodillas, tobillos y codos.
- Decaimiento extremo.
- Neuropatía periférica, parestesias, principalmente de las extremidades inferiores, y entumecimiento.
- Síndrome de Sjögren en el 14-40 % de los pacientes.
- Enfermedad renal (en la crioglobulinemia avanzada) con posibilidades de hipertensión, hematuria, proteinuria y síndrome nefrótico.
- Alta prevalencia de compromiso hepático con hepatomegalia y disfunción hepática.

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL Y HEPATITIS VIRALES

La patogénesis del daño vascular y del parénquima de la CME se relaciona con el depósito de inmunocomplejos circulantes (ICc). Sin embargo, los factores etiológicos que la desencadenan son menos conocidos. La presencia del mismo factor reumatoide monoclonal, tanto en la CME como en la crioglobulinemia secundaria a procesos malignos del sistema inmune, sugirió que la crioglobulinemia esencial era un estadio previo a la malignidad, pero en muy pocos pacientes con CME tipo II se ha observado un desarrollo maligno linfoide.⁵

La ocurrencia de crioglobulinemia en el curso de algunas enfermedades infecciosas sugirió que algún agente infeccioso fuera la causa de la formación de los ICc constituyentes de las crioglobulinas. Por otra parte, la alta prevalencia de alteraciones hepatocelulares en los pacientes con crioglobulinemia dieron lugar a la hipótesis de que un virus hepatotrófico estuviera involucrado en la etiología de esta entidad.⁷

CRIOGLOBULINEMIA Y HEPATITIS A

La asociación de la crioglobulinemia con la hepatitis A es muy rara. La hepatitis A generalmente evoluciona de forma benigna con pocas complicaciones y raras manifestaciones extrahepáticas.⁸ Sin embargo, se han reportado varios casos de hepatitis A bifásica y colestática con síntomas de crioglobulinemia que han presentado vasculitis y artritis asociadas.⁹ La interpretación que se le ha dado a este fenómeno es por el tipo de crioglobulinas que se han logrado identificar. Se ha determinado

un elevado título de IgM antiviral A dentro de las crioglobulinas, así como crioglobulinas con actividad de anticuerpos antiviral A,¹⁰ por ello se interpretó que la vasculitis era el resultado del exceso de anticuerpos de los inmunocomplejos circulantes. La evolución, en estos casos, fue satisfactoria, con mejoría clínica, de la bioquímica hepática y desaparición de las manifestaciones extrahepáticas.

CRIOGLOBULINEMIA Y HEPATITIS B

Uno de los primeros estudios donde se asoció la crioglobulinemia a la hepatitis por virus B fue el de *Realdi* y otros, en 1974.¹¹

La prevalencia de los marcadores de la hepatitis B en estudios posteriores ha variado desde 0 % hasta 74 %.^{12,13} Los estudios realizados en el sur de Europa muestran una alta prevalencia de esos marcadores, quizás por el alto endemismo de esta infección en esa área geográfica. Un estudio de *Caporali* y otros¹⁴ demostró una prevalencia de los marcadores del virus B de la hepatitis del 82 % entre los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial, 2 veces mayor a la del grupo control y sólo del 42 % dentro de los pacientes con síndrome primario de Sjögren con CME asociada.

La patogénesis del daño vascular y del parénquima en la CME se ha relacionado al depósito de los ICc.^{6,15} Basándose en la asociación entre la CME y el antígeno de la hepatitis B, estos autores consideraron que la crioglobulinemia, así como la artritis y poliartritis podían ser las manifestaciones extrahepáticas de la infección por virus B.

Sin embargo, hasta el presente no existen criterios suficientes para establecer una función patogénica de los complejos inmu-

nes de la hepatitis B en la CME. No se han evidenciado altas concentraciones ni de antígenos ni de anticuerpos después de disociar los complejos moleculares de las crioglobulinas ni se han demostrado antígenos de la hepatitis B en las lesiones renales de los pacientes con CME, a pesar de haber tomado precauciones para evitar artefactos producidos por el factor reumatoideo.¹⁶ Es por esto que en la actualidad se considera que no existe fundamento para establecer la función patogénica del virus de la hepatitis B en la CME.

Como una de las manifestaciones más frecuentes encontradas en la CME es la hepatitis^{13,15,16} y como se ha demostrado que el virus de la hepatitis C es el mayor responsable de la hepatitis no A no B y de la hepatitis postransfusional,¹⁷ muchos investigadores comenzaron a estudiar la relación de este virus con la CME.

CRIOGLOBULINEMIA Y HEPATITIS C

Desde el primer reporte de *Pascual* y otros¹⁸ donde describía anticuerpos antiviral C de la hepatitis en la crioglobulinemia mixta tipo II, muchos investigadores han reportado una alta prevalencia de estos anticuerpos en el suero, desde el 30 % hasta el 98 % en pacientes con crioglobulinemia tipos II y III.¹⁸⁻²¹ También se ha reportado una alta prevalencia de hasta el 86 % de RNA de virus C mediante técnicas de PCR en pacientes con crioglobulinemia.^{20,22}

Cacoub y otros²³ estudiaron la prevalencia de crioglobulinas en un estudio prospectivo de 127 pacientes con hepatitis crónica por virus C, excluyeron del estudio otras crioglobulinemias secundarias al cáncer, enfermedades autoinmunes, para-

sitarias, bacterianas o al HIV. Ellos demostraron que el 54 % de los pacientes estudiados presentaban crioglobulinas tipo II ó III y que los pacientes con crioglobulinemia tipo II presentaban una hepatitis de mayor duración y mayor nivel de crioglobulinas (tabla 1) por lo cual sugieren que probablemente se produzca una transformación de crioglobulinemia policlonal (tipo III) a crioglobulinemia monoclonal (tipo II) en el transcurso de la infección del virus C de la hepatitis. Estos investigadores plantean la siguiente hipótesis: La persistencia del virus en el huésped provoca una estimulación continuada de los linfocitos B, como en cualquier otra infección viral, lo que da lugar a una hiperproducción de inmunoglobulinas policlonales que provocan una crioglobulinemia tipo III en casi la mitad de los pacientes con hepatitis crónica tipo C. Posteriormente, hechos no caracterizados de estas células B dan lugar a la producción de inmunoglobulinas de tipo monoclonal, es decir, a la crioglobulinemia tipo II.

Basándose en estos resultados, estos investigadores concluyen que existe una alta prevalencia de crioglobulinemia dentro de los pacientes infectados por el virus C de la hepatitis y sugieren que dicho virus puede estar directamente involucrado en la patogenia de la CME.

Aunque en numerosos estudios sobre hepatitis C se ha asociado la crioglobulinemia mixta al complejo antígeno - anticuerpo formado por el virus C e inmunoglobulinas, no se ha podido demostrar la función protagónica de estos inmunocomplejos en la crioglobulinemia, ya que los antígenos del virus C no se han encontrado ni en las lesiones renales ni en las vasculares características de la crioglobulinemia mixta.⁴

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS ASOCIADAS A LA CRIOGLOBULINEMIA

La hepatitis es una de las manifestaciones más comunes de la crioglobulinemia

TABLA 1. Hepatitis crónica por virus C y crioglobulinemia mixta²³

| Características n=69 | Crioglobulinemia mixta | | p |
|--|------------------------|-------------|-------|
| | Tipo II | Tipo III | |
| Edad (años) | 56 ± 16 | 52 ± 15 | ns |
| Sexo (% fem.) | 44 | 40 | ns |
| Duración aparente de la hepatitis (años) | 14,2 ± 13,7 | 7,6 ± 7,7 | 0,01 |
| Pesencia de síntomas relacionados con la crioglobulinemia (años) | 7 | 11 | ns |
| Nivel de crioglobulinas (g/L) | 0,38 ± 0,49 | 0,14 ± 0,11 | 0,002 |
| Índice de Knodell | 8,5 ± 3,0 | 8,7 ± 2,5 | ns |
| Cirrosis (%) | 55 | 60 | ns |
| RNA virus C + <i>ttest</i> (%) | 4/6 (66 %) | 9/15 (60 %) | ns |

ns: Diferencia no significativa.

mixta, se observan alteraciones importantes en las pruebas de función hepática.^{24,25} *Cacoub* y otros²³ reportaron que los 2/3 de sus pacientes estudiados presentaban enfermedad hepática o alteraciones de las pruebas de función del hígado. *Ferri* y otros²⁵ por su parte, reportaron la existencia de daño hepático en 10 de sus 15 pacientes estudiados.

Una de las alteraciones inmunológicas más importantes ya descritas en la crioglobulinemia es la aparición de factores reumatoideos, de tipo monoclonal principalmente, que son anticuerpos específicos de determinantes antígenos del fragmento Fc de inmunoglobulinas de tipo IgG.

Otras alteraciones descritas, además de la aparición de los factores reumatoideos son la disminución de la actividad hemolítica total del sistema de complemento (CH₅₀) y la tendencia a la disminución de los niveles del componente C₃ de ese sistema en pacientes con crioglobulinemia y anticuerpos positivos al VHC.²³ En la tabla 2 se muestran los resultados serológicos obtenidos en un grupo de pacientes estudiados por *Ferri*.²⁵

En un estudio realizado por *Marcellin* y otros²⁶ en 4 pacientes con crioglobulinemia asociada a la infección por virus C también se observa la aparición de factores reumatoideos de anticuerpos antinu-

cleares, e inmunocomplejos circulantes. Se constató también una disminución de los niveles de C₄ y de CH₅₀ con niveles normales del componente C₃.

El hecho de que sólo el 50 % de los pacientes con crioglobulinemia tipo II y hepatitis activa por infección del virus C, tuvieran anticuerpos contra este virus sugiere que en estos pacientes aparece una respuesta inmune atípica a este agente infeccioso.⁴ Sin embargo, en estudios clínicos no se ha constatado ni deficiencias en la síntesis de Ig ni incremento en la susceptibilidad a las infecciones en estos pacientes.

TRATAMIENTO

Por más de 25 años, la plasmaféresis, la inmunosupresión, los corticoesteroides y las drogas anticancerígenas fueron las principales formas de tratamiento en los pacientes con crioglobulinemia mixta más severa.²⁷

Recientemente se ha descrito la terapia con interferón-alfa (IFN- α).²⁸ La respuesta a este compuesto incluye la resolución de la neuropatía y la púrpura, la normalización o mejoría de la función renal, la reducción de los niveles de criocrito, la normalización de las pruebas de funcionamiento hepático y de los valores de la hemoglobina^{4,26} así como prolongamiento del período de remisión de la enfermedad. El tratamiento con IFN en la crioglobulinemia asociada a la hepatitis está estrechamente relacionado con su acción antiviral²⁷ lo cual probablemente inhibe su replicación.²⁶ También ha sido utilizado con buenos resultados el tratamiento combinado de IFN y prednisona como tratamiento efectivo para la crioglobulinemia asociada a la hepatitis,²⁶ el cual se debe mantener

TABLA 2. Hallazgos serológicos en 15 pacientes con crioglobulinemia²⁵

| | | | |
|---------------------------------------|---------------|-----------------------|-------|
| Criocrito % ($\bar{x} \pm DE$) | 1,5 \pm 0,9 | ANA | 3/15 |
| Composición del criocrito | | ASMA | 6/15 |
| IgG-M(k) | 10/15 | AMA | 3/15 |
| IgG-M(k + l) | 5/15 | anti-LKM ₁ | 0/15 |
| CH ₅₀ ($\bar{x} \pm DE$) | 87 \pm 70 | anti SLA | 0/15 |
| C ₄ ($\bar{x} \pm DE$) | 10 \pm 9 | anti GOR | 8/15 |
| RNA-HVC (PCR +) | 13/15 | anti HVC | 14/15 |

CH₅₀, valores normales 160-220. C₄, valores normales > 22 mg/dL.

durante un año o más para lograr una mejoría satisfactoria de la crioglobulinemia y la infección.

La disminución de las aminotransferasas séricas y de los síntomas de

crioglobulinemia después de la administración del IFN sugiere que es la infección por el virus C de la hepatitis la responsable de la aparición de la crioglobulinemia y la vasculitis asociada a él.

SUMMARY

The main manifestations of essential mixed cryoglobulinemia were described: its immunochemical classification, its association with different hepatitis virus, the different associated immunological alterations, and the main treatments used.

Subject headings: CRYOGLOBULINEMIA/complications; HEPATITIS/complications; CRYOGLOBULINEMIA/immunology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lospalluto J, Dorward B, Miller WJr, Ziff M. Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7S gamma globulin. *Am J Med* 1962;32:142-7.
2. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: a study of twenty nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med* 1966;40:828-36.
3. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia: A clinical and laboratory study II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966;40:837-56.
4. Abel G, Zhang QX, Angello V. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *Arthr & Reum* 1993;36(10):1341-9.
5. Goveric PD, Kassab H, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Cryoglobulinemia: Clinical aspect and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69:287-308.
6. Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Mironi PL, Granatieri C, et al. Secondary and essential cryoglobulinemias: frequency, morphological classification and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983;70: 73-82.
7. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmamn S. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
8. Schiff E. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992;10:18-20.
9. Tombazzi C, Ling Hung M, Garassini ME, Salomon R, Lecuna V. Hepatitis por virus A bifásica y colestática, asociada a vasculitis leucocitoclástica, artritis y crioglobulinemia. Reporte de un caso. *GEN* 1996;50:39-41.
10. Ilan Y, Hillman M, Oren R, Zlotorski M, Shoubal D. Vasculitis and cryoglobulinemia associated with persisting cholestatic hepatitis A virus infection. *Am J Gast* 1990;85:586-7.
11. Realdi G, Alberte A, Rigoli A, Tremolada F. Immune complexes and Australia antigen in cryoglobulinemic sera. *Z Immunetatsforsch Exp Klin Immunol* 1974;147:114-26.
12. Galli M, Careddu F, D'Armino A, Monti G, Messina K, Invernizzi F. Hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia (letter). *Lancet* 1980;1:1093.
13. Levo Y, Goveric PD, Kassab HJ, Zucker-Franklin D. Association between hepatitis B virus and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977;296:1501-4.
14. Caporali R, Longhi M, Zorzoli I, Trespi G, de Genaro F, Merlini G, et al. Hepatitis B virus markers in monoclonal (types I and II) and policlonal (type III) cryoglobulinemias. *Hematológica* 1988;73:375-8.
15. Bombardieri S, Ferri C, di Munno O, Pasero G. Liver involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Ric Clin Lab* 1979;9:361-8.
16. Maggiore Q, Bartolomeo F, L'Abbate A, Misefari V. HBsAg glomerular deposits in glomerulonephritis: fact or artefact? *Kidney Int* 1981;19:579-86.

17. Mc Farlane IG, Smith HM, Johnson PJ, Bray GP, Vergani D, William R. Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenetic factor or false positive results? *Lancet* 1990;335:754-7.
18. Pascual M, Perrin L, Giostr E, Schifferli JA. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II (letters). *J Infect Dis* 1990;162:569-70.
19. Ferri C, Greco F, Longombardo G, Palla P, Morreti A, Marzo E, et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1991;34:1606-10.
20. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
21. Missiani R, Bellavita P, Fenili D, Borelli G, Marchesi D, Massazza M, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992;117:573-7.
22. Ferri C, Grecco G, Longombardo P, Palla E, Moretti E, Marzo A, et al. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumat* 1991;9:621-4.
23. Cacoub P, Lunel F, Musset L, Opolon P, Piette JC. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1993;328(15):1121-4.
24. Daoud MS, Laurence EG, Daoud S. Chronic hepatitis C and skin diseases: A review. *Mayo Clin Proc* 1995;70:559-64.
25. Ferri C, Zignedo AL, Monti M, La Civita L, Lombardini F. Effect of alpha-interferon on hepatitis C virus chronic infection in mixed cryoglobulinemia patients. *Infection* 1993;21(2):93/23-26/96.
26. Marcellin P, Descamps V, Martinot-Peignoux M, Larzul D, Xu L, Boyer N. Cryoglobulinemia with vasculitis associated with C virus infection. *Gastroenterol* 1993;104:227-77.
27. Iguchi S, Toba K, Fuse I, Wada Y, Maruyama O, Takahashi M, et al. Severe cryoglobulinemia in patients with asymptomatic hepatitis C virus infection. *Internal. Med* 1996;35(9):712-6.
28. Gordon SC. Extrahepatic manifestation of hepatitis C. *Dig Dis* 1996;14:157-68.

Recibido: 7 de abril de 1998. Aprobado: 26 de junio de 1998.

Lic. *Georgina Rousseau González*. Instituto de Gastroenterología, calle 25 No. 503 entre H e I, Vedado, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.