

## Afectación cutánea en la crioglobulinemia tipo II. Asociación con la infección por el virus C de la hepatitis

Jesús Luelmo<sup>a</sup>, Mireia Sàbat<sup>a</sup>, Laura Ribera<sup>a</sup> y Jaume Almirall<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Dermatología y <sup>b</sup>Servicio de Nefrología. Corporació Parc Taulí. Sabadell. España.

**Resumen.**—*Introducción.* Las crioglobulinas son unas proteínas anormales que precipitan en suero enfriado. Se han publicado muchos casos de crioglobulinemia mixta asociados a la infección crónica del virus de la hepatitis C. En el espectro clínico de las crioglobulinemias mixtas se ha podido comprobar que la púrpura es la manifestación clínica cutánea más frecuente, sobre todo en mujeres. El objetivo de este trabajo es analizar la relación de los pacientes afectados de crioglobulinemia con la presencia de infección por el virus de la hepatitis C (VHC), lesiones cutáneas y la posibilidad de una afectación sistémica.

*Pacientes y métodos.* Se realiza una revisión prospectiva de 62 pacientes con crioglobulinemia mixta (29 mujeres y 33 varones) con edades comprendidas entre 33 y 81 años (media, 60 años) diagnosticados durante el período comprendido entre enero de 1993 y diciembre de 2000.

*Resultados.* La púrpura ha sido la manifestación cutánea más frecuente, en 27 pacientes (43%), siendo ésta más significativa en mujeres. Este grupo de enfermos con púrpura se caracterizan por presentar unos niveles de crioglobulinemia más elevados, una frecuencia mayor de hipocomplementemia y de afectación renal. La crioglobulinemia tipo IgMk presenta con más frecuencia púrpura, afectación renal e hipocomplementemia que la IgGk. El 72% de los pacientes con crioglobulinemia presentaban infección por VHC. No se han observado diferencias en la proporción de pacientes infectados por el VHC.

*Conclusiones.* Nuestros resultados confirman la elevada incidencia de infección por el VHC en pacientes afectados de crioglobulinemia mixta. La púrpura ha sido la manifestación clínica más frecuente se ha relacionado con unos niveles más altos de crioglobulinemia y una mayor frecuencia de hipocomplementemia y afectación renal.

**Palabras clave:** crioglobulinemia, virus de la hepatitis C, púrpura.

### CUTANEOUS MANIFESTATION IN CRYOGLOBULINEMIA TYPE II. ASSOCIATION WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION

**Abstract.**—*Introduction.* Cryoglobulins (CG) are abnormal proteins that precipitate from cooled serum. Several reports of mixed cryoglobulinemia (MC) associated with chronic hepatitis C have been published. On the clinical spectrum of MC it has been proved that purpura is the most frequent cutaneous manifestation, mainly in women. The aim of our study was to analyse the relationship between the patients with CM and VHC infection, cutaneous lesions and systemic affection.

*Patients and methods.* We evaluated a group of 62 patients diagnosed of MC during the period between January 1993 and December 2000 (29 women and 33 men), aged from 33 to 81 years old (mean 60 years).

*Results.* Purpura was the most frequent cutaneous manifestation (27 out of 62: 43%) mainly in women. The group of patients with purpura presented a high level of CG, hypocomplementemia and renal dysfunction. It was present in 27 patients (43%). The IgMk CG type was related more commonly with purpura, renal dysfunction and hypocomplementemia if compared with IgGk. 72% of patients with CG were VHC infected. No differences of CG have been found in HCV infected patients.

*Conclusions.* Our results confirm the high frequency of VHC infection in patients with CG. Purpura was the most frequent clinical manifestation related with a high level of CG and more frequency of hypocomplementemia and renal dysfunction.

**Key words:** cryoglobulinemia, hepatitis C virus, purpura.

### INTRODUCCIÓN

La crioglobulinemia es una condición patológica en la cual la sangre contiene un número elevado de inmunoglobulinas que tienen la propiedad reversible de precipitar con el frío. Recientes pruebas implican al virus de la hepatitis C (VHC) como la causa más frecuente de crioglobulinemia mixta en los pacientes antes etiquetados de crioglobulinemia mixta

esencial<sup>1</sup>. Esto obliga a que en todo paciente afectado de crioglobulinemia mixta se deba descartar infección por el VHC. El mecanismo por el cual el VHC induce la formación de crioglobulinas no está bien establecido, aunque la hipótesis más aceptada es la estimulación crónica del sistema inmunitario por inmunocomplejos formados por inmunoglobulina G (IgG) y antígenos del VHC<sup>2</sup>.

El síndrome de la crioglobulinemia mixta esencial se describió por primera vez en 1966<sup>3</sup> y se caracteriza clínicamente por una vasculitis sistémica, púrpura palpable, artralgias, debilidad y la posibilidad de una afectación multiorgánica. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con crioglobulinemia mixta son consecuencia de la lesión vascular causada por las

*Correspondencia:*  
Jesús Luelmo. Unidad de Dermatología. Corporació Parc Taulí.  
Parc Taulí, s/ n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.  
Correo electrónico: jluelmo@csppt.es  
Aceptado el 2 de octubre de 2003.

crioglobulinas o inmunocomplejos crioprecipitantes, que pueden producir una oclusión vascular con isquemia e infarto, o bien desarrollar una inflamación en forma de vasculitis con activación o no del complemento. La presencia de vasculitis en pacientes infectados por el VHC en ausencia de crioglobulinemia mixta es mucho menor que en los pacientes con crioglobulinemia mixta infectados o no por el VHC<sup>4,5</sup>, pero puesto que aproximadamente el 80 % de los pacientes con crioglobulinemia mixta están infectados por el VHC nos decidimos a revisar nuestra serie de 62 pacientes con datos de crioglobulinemia mixta y revisar las manifestaciones clínicas de forma especial las cutáneas, valorando si la infección por el VHC es un factor determinante en la progresión de la enfermedad por crioglobulinas.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de todos los pacientes en los que se detectó la presencia de crioglobulinemia tipo II durante el período 1993-2000 en nuestro Hospital. Se han estudiado la relación con una serie de variables clínicas (edad, sexo, manifestaciones clínicas y evolución) y biológicas (caracterización y cuantificación de la crioglobulinemia tipo II, dosificación del complemento, funcionalismo hepático, funcionalismo renal, serología VHC). En 15 de los pacientes con afectación cutánea, se practicó estudio histopatológico. La cuantificación de las crioglobulinas se ha realizado mediante reacción colorimétrica (*BIO-RAD*

*protein assay kit*) y la caracterización mediante el test de inmunofijación (Paragon-Beckman). El análisis estadístico se ha realizado mediante la comparación de proporciones utilizando el test de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher. Se considera significativa una  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Durante el período de 8 años en el que se realizó el estudio se detectaron 62 pacientes con crioglobulinemia tipo II (29 mujeres, 33 varones), con edades comprendidas entre los 33 y 81 años (media  $60 \pm 14$ ). Las concentraciones de crioglobulinemia cuantificada se encontraban entre los 3 y 123 mg/dl (media  $27,4 \pm 28$ ). La caracterización se distribuía en: IgMk, 67 %; IgMl, 8 %; IgGk, 22 %; IgGl, 3 %. En cuanto a la infección por el VHC: 44 pacientes tenían una serología positiva (71 %, 23 confirmados por reacción en cadena de la polimerasa [PCR] del ARN del virus) y en 17 pacientes la serología fue negativa (28 %, 9 confirmados por PCR del ARN del virus); en un paciente no se disponía de serología. El tiempo de seguimiento ha sido de  $5,5 \pm 5$  años.

La púrpura ha sido la manifestación clínica más frecuente. Se encontraba presente en 27 pacientes (43 %) del 75 % de los pacientes que presentaron síntomas relacionados con la crioglobulinemia (fig. 1). Cuatro pacientes presentaron fenómeno de Raynaud y tres *livedo reticularis*. Por sexos, la púrpura afecta a las mujeres de manera claramente significativa (65 %) frente a los varones (27 %) ( $p < 0,006$ ). Las artralgias y las polineuropatías

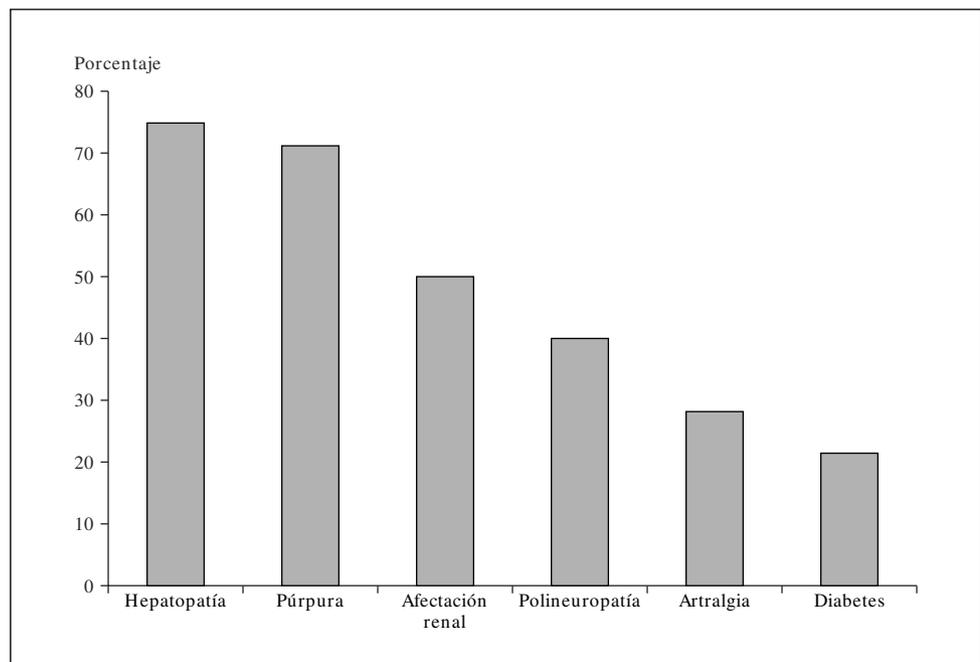


Fig. 1.—Manifestaciones clínicas de las crioglobulinemias asintomática (n = 30; 48 %) y sintomática (n = 32; 52 %).

**TABLA 1.** ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO RELACIONADAS CON LA PRESENCIA DE PÚRPURA

	Con púrpura (n = 27)	Sin púrpura (n = 35)	Significación
AcVC	74 %	70,5%	NS
Nivel de crioglobulinas	44 ± 34 mg/dl	15 ± 13 mg/dl	< 0,001
Hipocomplementemia	91 %	47 %	< 0,001
Composición IgM	89 %	65 %	0,06
Edad	62 ± 12	58 ± 15	NS
Mujeres/varones	65/27 %	35/73 %	0,006
Polineuropatía	42 %	9 %	0,04
Artralgias	55 %	15 %	0,03
Hepatopatía	74 %	71 %	NS
Diabetes	26 %	25 %	NS
Afectación renal de las crioglobulinas	44 %	11 %	0,01

AcVC: anticuerpos del virus de la hepatitis C; IgM: inmunoglobulina M.

**TABLA 2.** COMPARACIÓN DE LOS PRINCIPALES DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS RELACIONADOS CON LA PRESENCIA DEL VHC

	VHC (%)		p
	72% (+)	28% (-)	
Afectación hepática	98	25	< 0,001
Afectación renal	27	23	NS
Púrpura	45	41	NS
Diabetes	30	18	NS
Hipocomplementemia	78	53	0,07
Dosificación de crioglobulinas	28 ± 29 mg/dl	26 ± 28 mg/dl	NS
Composición IgM	70	58	NS

VHC: virus de la hepatitis C; IgM: inmunoglobulina M.

fueron las únicas variables clínicas asociadas de manera significativa a púrpura (p = 0,04 y 0,03, respectivamente).

En 10 de los 15 pacientes biopsiados con púrpura, se confirmó histológicamente la presencia de vasculitis leucocitoclástica.

En las siete variables biológicas estudiadas la hipocomplementemia fue significativa en los enfer-

mos con púrpura (p < 0,001), e insuficiencia renal (p = 0,01).

La tabla 1 representa numéricamente los porcentajes de las distintas variables clínicas y analíticas estudiadas en función de la existencia o no de púrpura. Destacamos que estos pacientes presentan unas concentraciones de crioglobulinemia más elevadas, así como mayor frecuencia de hipocomplementemia (especialmente de C4). También se observa una mayor frecuencia de afectación renal, polineuropatía y artralgias. No se observaron diferencias en la proporción de anticuerpo del virus de la hepatitis C positivos en ambos grupos.

En la tabla 2 se muestran las principales características clínicas y biológicas en función de la existencia o no de infección por el VHC. Cabe destacar la mayor proporción de afectación hepática e hipocomplementemia entre el grupo de VHC (+).

La tabla 3, compara las principales variables clínicas y analíticas en relación a la composición de la crioglobulinemia.

**TABLA 3.** COMPARACIÓN DE LOS PRINCIPALES DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS EN RELACIÓN CON LA COMPOSICIÓN DE LA CRIOGLOBULINEMIA

	Afectación renal	Púrpura	Hipocomplementemia	VHC	Crioglobulinemia sintomática	Dosificación de crioglobulinas
IgM = 77 %	28 %	51 %	80 %	77 %	60 %	31 ± 28
IgG = 23 %	20 %	20 %	42 %	57 %	27 %	17 ± 26
p	NS	< 0,03	< 0,001	NS	< 0,02	NS

VHC: virus de la hepatitis C; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G.

## DISCUSIÓN

Serológicamente las crioglobulinas se clasifican en tres tipos<sup>6</sup>. En el tipo I, el crioprecipitado consiste en una única inmunoglobulina monoclonal y se asocia de forma predominante con procesos neoplásicos del sistema inmunitario. Los tipos II y III de crioglobulinemias son mixtos y al menos contienen dos tipos de inmunoglobulinas. La diferencia entre ambas es la ausencia de componente monoclonal en el tipo III. Se suelen observar en procesos inflamatorios crónicos, enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunoproliferativas e infecciosas<sup>7</sup>. En ausencia de estos procesos se designa crioglobulinemia mixta esencial.

Como ya se ha comentado, en la actualidad está bien establecido que alrededor del 80 % de los casos de crioglobulinemia mixta son secundarios a la infección por el VHC<sup>8-10</sup>.

El VHC es un virus ARN, causante de la mayoría de casos de hepatitis aguda y crónica. La hepatitis C crónica es una enfermedad de lenta progresión que se asocia con un gran número de manifestaciones extrahepáticas, la mayoría de ellas mediadas por el sistema inmunitario probablemente como resultado de una proliferación viral dependiente de los linfocitos monoclonales o policlonales<sup>11,12</sup>. La aparición de enfermedad parece relacionada principalmente con el depósito de inmunocomplejos en diferentes órganos, siendo la piel y el riñón afectados habitualmente<sup>13-15</sup>. La mayoría de trabajos coinciden en que la púrpura es la manifestación cutánea más frecuente de la crioglobulinemia mixta<sup>16-18</sup>.

Este estudio confirma una vez más la elevada incidencia de positividad del VHC en pacientes con crioglobulinemia mixta, que en nuestra serie alcanzó al 71 % de los casos<sup>19,20</sup>. La manifestación cutánea más frecuente y prácticamente única, ha sido la púrpura recidivante en el 43 % de los casos (27 pacientes), que afectaba de forma preferente al sexo femenino. En 10 de estos pacientes se confirmó histológicamente la presencia de vasculitis cutánea. Sólo 4 pacientes presentaron fenómeno de Raynaud y tres, *livedo reticularis*, en el contexto cutáneo. Desde el punto de vista clínico, relacionando la presencia de lesión cutánea (púrpura) con otras manifestaciones extracutáneas, se ha podido constatar como significativa la afectación neurológica y las artralgiás.

Uno de los datos más destacables de nuestro trabajo ha sido la relación altamente significativa de la púrpura recidivante, concentraciones bajas de complemento y afectación renal por la crioglobulinemia, sobre todo en aquellos casos de evolución clínica más prolongada. Como consecuencia nos atrevemos a afirmar que la presencia de púrpura recidivante en pacientes

afectados de crioglobulinemia mixta con niveles bajos de complemento es un marcador pronóstico de afectación sistémica, sobre todo renal.

Hallamos una correlación significativa entre seropositividad del VHC y los niveles bajos de complemento, sin que por ello hayan presentado una mayor afectación renal, aunque sí, como es lógico, hepática.

No hemos encontrado una mayor implicación cutánea en pacientes infectados por el VHC, a diferencia de otros trabajos publicados<sup>18</sup>, aunque sí ha habido una correlación significativa entre seropositividad del virus C y niveles bajos de complemento, sin que por ello hayan presentado una mayor afectación renal, aunque sí, como es lógico, hepática.

También hemos demostrado una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones elevadas de crioglobulinas, en especial la IgM, con púrpura e hipocomplementemia.

No se observaron diferencias pronósticas en pacientes tratados por su hepatitis.

Puede concluirse que el 72 % de los pacientes con crioglobulinemia tipo II tenían infección por VHC. Por tanto, en nuestra serie el 28 % siguen siendo crioglobulinemias «esenciales». La sintomatología clínica por la crioglobulinemia apareció en el 52 % de los pacientes, mientras en el resto fue un mero hallazgo de laboratorio. La composición más frecuente es la IgMk en el 68 %. La púrpura era la manifestación clínica más frecuente. Se observa en el 74 % de los casos sintomáticos, y es especialmente prevalente entre las mujeres. Este grupo de enfermos con púrpura se caracteriza por presentar unas concentraciones de crioglobulinemia más elevadas, una frecuencia mayor de hipocomplementemia y de afectación renal. La crioglobulinemia tipo IgMk presenta más frecuentemente púrpura, afectación renal e hipocomplementemia que la IgGk. No se han observado diferencias en la proporción de VHC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen P. Cryoglobulinemia related to the hepatitis B and C viruses. *Pathol Biol (Paris)* 1999;47:232-6.
2. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Zignego AL, Pasero G. Mixed cryoglobulinaemia: A cross-road between autoimmune and lymphoproliferative disorders. *Lupus* 1998;7:275-9.
3. Melzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia: A clinical and laboratory study. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966;24:135-40.
4. Schirren CA, Zachoval R, Schirren CG, Gerbes AL, Pape GR. A role for chronic hepatitis C virus infection in a patient with cutaneous vasculitis, cryoglobulinemia, and chronic liver disease. Effective therapy with interferon-alpha. *Dig Dis Sci* 1995;40:1221-5.

5. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P, Musset L, Cresta P, et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1995;131:1124-7.
6. Brouet JC, Clauvet JP, Danon F. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. *Am J Med* 1974;57:775-8.
7. Miescher PA, Huang SI. Type II cryoglobulinemia. *Semin Hematol* 1995;32:80-5.
8. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997;19:11-29.
9. Levey JM, Bjornsson B, Banner B, Kuhns M, Malhotra R, Whitman N. Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection: A clinico-pathologic analysis of 10 cases and review of recent literature. *Medicine* 1994;73:53-67.
9. Poljacki M, Gajinov Z, Ivkov M, Matic M, Golusin Z. Skin diseases and hepatitis virus C infection. *Med Pregl* 2000; 53:141-5.
10. Buezo GF, Fernández-Herrera J. Vasculitis crioglobulinémicas. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94:1-10.
11. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:211-28.
12. Degos F. Natural history of hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:16-8.
13. Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:159-79.
14. Manns MP, Obermayer, Straub P. Viral induction of autoimmunity: Mechanisms and examples in hepatology. *J Viral Hepat* 1997;4:42-7.
15. Cosserat J, Cacoub P, Bletry O. Immunological disorders in C virus chronic hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:31-5.
16. Cordel N, Chosidow O, Frances C. Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;151:46-52.
17. Mokni M, Elloumi L, Ben Osman A. Cutaneous manifestations of hepatitis C virus. *Tunis Med* 1998;76:959-61.
18. Hadziyannis SJ. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:12-21.
19. Pawlowsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology. A review. *Arch Dermatol* 1995;131:1185-93.
20. Dumoulin FL, Klein P, Fischer HP, Spengler U, Sauerbruch T. Chronic hepatitis C in type-II cryoglobulinemia and cutaneous vasculitis. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119:1239-42.